

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES, PRÉSENTÉS PAR L'AGENCE EUROPÉENNE DES MÉDICAMENTS

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES PRODUITS CONTENANT DE L'ACIDE VALPROÏQUE/DU VALPROATE (voir annexe I)

Le trouble bipolaire est un trouble mental grave caractérisé par des épisodes récurrents de manie et de dépression, qui en tant que maladie affective récurrente provoque une détresse et un dysfonctionnement importants, comptant parmi les 30 premières causes de toutes les infirmités dans le monde entier.

Le traitement du trouble bipolaire comprend la prise en charge de l'épisode d'humeur du moment et la prévention de la récurrence des prochains épisodes d'humeur. Bien que la pathogenèse du trouble bipolaire ne soit pas claire, il est connu que les stabilisateurs de l'humeur, comme le valproate, peuvent prévenir sa récurrence.

Parmi les stabilisateurs de l'humeur, le lithium est celui qui s'est avéré le plus probant et il constitue de ce fait un premier choix raisonnable. Cependant, il a récemment été estimé que jusqu'à 40 % des patients présentant un trouble bipolaire ne répondent pas ou répondent insuffisamment à une thérapie appropriée par le lithium. De plus, il existe un risque considérable en raison de la marge thérapeutique étroite de cette substance. Les anticonvulsivants deviennent de plus en plus une solution de remplacement.

Le valproate est une substance antiépileptique bien connue. Dans la plupart des États membres de l'UE, le valproate est également approuvé (sous forme d'acide valproïque, de valproate de sodium, de divalproate de sodium) pour le traitement de patients présentant un trouble bipolaire (approuvé dans 25 pays européens, avec une indication de première intention dans 21 pays).

Des inquiétudes ont été soulevées par les Pays-Bas concernant l'utilisation efficace et sûre de médicaments contenant de l'acide valproïque/du valproate dans le traitement aigu des épisodes maniaques et la prévention de la récurrence des épisodes d'humeur chez les patients présentant un trouble bipolaire. Il a été souligné que bien que l'indication existe dans de nombreux États membres, une efficacité durable tant dans la manie aiguë que dans la prévention de la récurrence des épisodes d'humeur n'a pas été clairement démontrée dans des essais cliniques bien conçus répondant aux critères de la note d'orientation relative à l'investigation clinique sur les médicaments utilisés dans le traitement et la prévention du trouble bipolaire (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder*, CPMP/EWP/567/98) du comité des spécialités pharmaceutiques (CPMP).

1. Efficacité

1.1 Manie

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) ont présenté plusieurs études publiées pour étayer l'indication de trouble bipolaire. La preuve de l'efficacité du valproate dans le traitement du trouble bipolaire est apportée par seize études cliniques comparatives, randomisées, en double aveugle ou en ouvert.

Ces études incluaient près de 2 500 patients, parmi lesquels plus de 1 400 ont reçu du valproate, ce qui représente ainsi l'un de plus grands volumes de données d'études cliniques relatives à la pharmacothérapie du trouble bipolaire. De plus, le valproate a été utilisé comme traitement de référence dans de nombreuses études comparatives de phase III de médicaments antipsychotiques atypiques dans le traitement et la prévention de la manie.

Sur la base des références d'articles scientifiques présentées, il est possible de conclure à l'existence de preuves de l'efficacité du valproate dans le traitement aigu de l'épisode maniaque, qui a été démontrée dans des études contrôlées versus placebo de trois semaines. Quelques éléments tendent également à établir le maintien de l'effet du traitement de l'épisode de manie aiguë (jusqu'à 12 semaines), malgré l'absence d'un groupe de traitement placebo dans les études de 12 semaines, ce qui constitue une lacune. En d'autres termes, les études réalisées démontrent l'efficacité du valproate dans le traitement de la manie aiguë sur une durée de 21 jours, mais les preuves du maintien de l'effet du traitement sur une période allant jusqu'à 12 semaines sont considérées comme incomplètes.

Conformément aux recommandations du CHMP concernant les médicaments contenant du valproate, l'indication doit être adaptée comme suit, compte tenu des limites et des défauts relatifs aux données issues des études cliniques du fait que l'analyse était fondée sur des études cliniques relativement anciennes:

«Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valproate pour le traitement de la manie aiguë».

1.2 Prévention de la récurrence des épisodes d'humeur

Concernant la prévention de la récurrence des épisodes d'humeur, la preuve de l'efficacité du valproate est essentiellement fondée sur deux études en double aveugle, avec une période de maintien d'une durée respectivement de 52 semaines et de 20 mois (Bowden *et al.*, 2000 et Calabrese *et al.*, 2005).

Alors que l'étude de Bowden, qui était contrôlée versus lithium et versus placebo, n'a pas permis de montrer une différence statistiquement significative en ce qui concerne le principal critère d'évaluation (temps écoulé avant la récurrence de l'un ou l'autre des épisodes d'humeur), les patients traités par le valproate présentaient de meilleurs résultats pour plusieurs mesures de critères secondaires d'évaluation que ceux sous lithium ou sous placebo. Après 12 mois de traitement à la suite d'un épisode index maniaque, 41 % des patients traités par valproate étaient toujours en rémission, contre 24 % des patients du groupe lithium et 13 % des patients du groupe placebo. Des analyses *post-hoc* de la vaste étude de Bowden ont été réalisées. Tandis que dans l'analyse initiale, le temps écoulé avant la récurrence de l'un ou l'autre des épisodes d'humeur ou d'un épisode dépressif n'était respectivement pas différent de manière significative dans les trois groupes de traitement, les analyses *post-hoc* ont montré que chez les patients traités par le valproate, les sorties d'étude dues à un épisode d'humeur étaient significativement moins fréquentes que chez les patients sous placebo, alors que la différence respective n'était pas statistiquement significative par rapport aux patients traités par lithium.

Dans l'étude portant sur deux groupes menée par Calabrese et ses collaborateurs (2005), les patients du groupe valproate affichaient de meilleurs résultats pour plusieurs paramètres d'efficacité par rapport au groupe lithium (de manière statistiquement non significative); toutefois, un nombre significativement plus élevé de patients du groupe lithium ressentaient différents effets indésirables (tremblements, polyurie, polydipsie) par rapport au groupe valproate. On peut déplorer le fait que la dernière étude n'était pas contrôlée versus placebo; cependant, l'utilisation du lithium dans le trouble bipolaire, en particulier pour la prévention de la récurrence, constitue la norme établie en matière de soins.

En conclusion, la prévention de la récurrence de la manie n'a pas été démontrée. Les deux études sur la prévention de la récurrence sont d'une durée suffisante et incluent un médicament de comparaison actif, conformément aux lignes directrices européennes. Dans l'une des études il manque cependant un groupe placebo restreint, ce qui constitue un défaut et suscite des doutes quant à la validité des résultats. De plus, le temps écoulé avant la récurrence d'épisodes maniaques ne présentait pas de

différences statistiquement significatives. La preuve de l'efficacité du valproate dans la prévention des épisodes d'humeur n'est donc pas entièrement convaincante, sur la base des études cliniques réalisées.

1.3 Formes chimiques et formulations du valproate

Sur la base des données présentées, il est impossible de conclure que l'efficacité du valproate dans l'indication revendiquée dépend de la forme chimique ou de la formulation. En outre, conformément aux pratiques cliniques et aux recommandations de doses, il convient d'adapter la dose quotidienne individuellement à la réponse clinique à l'intérieur d'un intervalle de doses spécifiques et d'utiliser la dose efficace la plus faible dans la prévention de la récurrence du trouble bipolaire. Théoriquement, les formulations à libération lente pourraient présenter un avantage pour des raisons de conformité et également pour éviter des pics plasmatiques élevés pouvant s'accompagner d'effets indésirables fréquents.

2 Sécurité

2.1. Sécurité générale

Les études disponibles relatives à l'utilisation du valproate pour le traitement de patients souffrant de trouble bipolaire ont montré que le médicament était en général bien toléré et n'ont révélé aucune inquiétude inattendue en matière de sécurité. Le profil de sécurité du valproate est bien caractérisé grâce à une expérience de quarante ans dans le traitement de l'épilepsie. Les principales inquiétudes potentiellement sérieuses en matière de sécurité concernent l'insuffisance hépatique et la pancréatite. Aucun signal inattendu n'a été identifié dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Des études spécialisées ont montré que le valproate peut être utilisé en toute sécurité en association avec des médicaments antipsychotiques. De plus, aucun problème de sécurité particulier n'a été identifié dans le cadre des études pour lesquelles une co-médication par des antidépresseurs a été utilisée chez des patients présentant un trouble bipolaire.

Événements indésirables

Sur la base de la littérature présentée et de l'expérience post-commercialisation, il est proposé d'ajouter les événements indésirables de «nausées», «sédation» et «troubles extrapyramidaux» à la rubrique 4.8 «Effets indésirables» du RCP. Les Tamm doivent revoir leurs bases de données de sécurité respectives et ajouter la fréquence appropriée de survenue des événements indésirables supplémentaires ci-dessus.

Grossesse

Un risque tératogène associé à l'utilisation du valproate chez la femme enceinte, incluant la possibilité d'un retard de développement intellectuel, a été identifié à la suite d'une exposition in utero au valproate. Par conséquent, chez les femmes enceintes ou envisageant une grossesse, le valproate ne doit pas être utilisé pour le traitement des épisodes maniaques, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres solutions plus sûres. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace.

Suicidalité

En 2008, à la lumière des résultats de la méta-analyse réalisée par la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis sur des données d'études cliniques portant sur des antiépileptiques, ainsi que des rapports spontanés et de la littérature, le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) a conclu que tout médicament antiépileptique peut être associé à un risque faible de pensées et de comportement suicidaires. Sur la base des preuves dont disposait le PhVWP, il a été convenu que les RCP pour tous les antiépileptiques dans l'ensemble de l'Union européenne doivent être modifiés en ce qui concerne la suicidalité par l'ajout d'une mise en garde.

2.2 Plan de gestion des risques

La nécessité d'un plan de gestion des risques a été examinée avec les TAMM. Compte tenu du fait que dans les différents États membres de l'UE les produits autorisés contenant du valproate peuvent avoir ou non l'indication de trouble bipolaire, le CHMP a convenu de ce qui suit:

Les TAMM pour des produits autorisés contenant de l'acide valproïque/du valproate qui demandent la nouvelle indication devront soumettre un plan de gestion des risques aux autorités nationales compétentes (ANC) des États membres respectifs. Le contenu, les objectifs et la mise en œuvre du plan de gestion des risques doivent faire l'objet d'un examen par le TAMM et l'ANC concernés.

3 Réexamen

Divers TAMM ont soumis une demande écrite de réexamen de l'avis à l'Agence européenne des médicaments jusqu'au 27 février 2010. Les motifs détaillés de la demande de réexamen ont été soumis à l'Agence, le 13 avril 2010 au plus tard.

Les motifs de la demande de réexamen concernent principalement des questions de mise en œuvre plutôt que des motifs scientifiques. Tous les TAMM ont exprimé leur accord sur l'ensemble des modifications recommandées au RCP, sous réserve que les modifications relatives à l'indication concernant le trouble bipolaire soient pertinentes pour les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché qui demandent l'indication nouvelle ou modifiée. Compte tenu du profil de sécurité reconnu du valproate, les TAMM ne sont pas d'accord entre eux quant à la soumission d'un plan de gestion des risques. En outre, les TAMM invoquent le fait que les sirops et les solutions orales sont également approuvés pour le trouble bipolaire dans certains États membres.

Ayant passé en revue les motifs détaillés de réexamen que les TAMM ont fournis par écrit, le CHMP reconnaît que les modifications relatives à l'indication concernant le trouble bipolaire sont pertinentes pour les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché qui demandent l'indication nouvelle ou modifiée, le cas échéant. En outre, lorsqu'ils demandent la nouvelle indication, les TAMM doivent soumettre un plan de gestion des risques aux autorités nationales compétentes pour évaluation, le cas échéant. Le CHMP a décidé que les recommandations sont applicables à toutes les formulations à usage oral.

Les conclusions scientifiques de l'avis du CHMP du 17 décembre 2009 ont été modifiées en conséquence.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DES NOTICES

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée par les Pays-Bas au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant de l'acide valproïque/du valproate;
- le comité a tenu compte des motifs de réexamen soumis par les différents TAMM pour les médicaments contenant de l'acide valproïque/du valproate, le 13 avril 2010, et des discussions en son sein;
- le comité a tenu compte de toutes les données disponibles présentées sur l'efficacité et la sécurité des médicaments contenant de l'acide valproïque/du valproate, concernant le traitement de la manie dans le trouble bipolaire, ainsi que la prévention de la récurrence des épisodes d'humeur;

- le comité a conclu que les médicaments contenant de l'acide valproïque/du valproate présentent un rapport bénéfice-risque positif dans l'indication modifiée proposée «Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valproate pour le traitement de la manie aiguë»;
- Le comité a conclu que les informations sur le produit de tous les médicaments contenant de l'acide valproïque/du valproate doivent être modifiées pour y inclure des informations sur le traitement de l'épisode maniaque dans le trouble bipolaire, en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium; il a dès lors recommandé de modifier les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice en conséquence. Le CHMP a en outre examiné le profil de sécurité de l'acide valproïque/du valproate dans cette indication et a recommandé certaines modifications des informations sur le produit concernant le risque de pensées et de comportement suicidaires, l'utilisation pendant la grossesse et l'inclusion des effets indésirables nausées, sédation et effets extrapyramidaux.

En outre, lorsqu'ils demandent la nouvelle indication, les TMM doivent soumettre un plan de gestion des risques aux ANC pour évaluation, le cas échéant.

En conséquence, le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I, pour lesquels les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et des notices figurent à l'annexe III et répondent aux conditions établies à l'annexe IV.