



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

19 octobre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 7 janvier 2006 (JO du 31 janvier 2006)

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée

Tube de 30 comprimés (CIP : 330 180-2)

DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant

Boîte de 40 comprimés (CIP : 302 929-2)

DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant

Boîte de 40 comprimés (CIP : 319 227-6)

DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable

1 flacon de 40 ml (CIP : 302 930-0)

DEPAKINE, sirop

1 flacon de 150 ml (CIP : 326 345-0)

MICROPAKINE LP 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

Boîte de 30 sachets (CIP : 365 511-5)

MICROPAKINE LP 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

Boîte de 30 sachets (CIP : 365 512-1)

MICROPAKINE LP 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

Boîte de 30 sachets (CIP : 365 513-8)

MICROPAKINE LP 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

Boîte de 30 sachets (CIP : 365 514-4)

MICROPAKINE LP 1000 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose

Boîte de 30 sachets (CIP : 365 517-3)

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

valproate de sodium pour les spécialités DEPAKINE

valproate de sodium, acide valproïque pour les spécialités MICROPAKINE

Liste II

Code ATC : N03AG01 (Antiépileptique, dérivé d'acide gras)

Dates des AMM : (procédure nationale)

DEPAKINE CHRONO 500 mg : 21/12/1987

DEPAKINE 200 mg : 01/10/1986

DEPAKINE 500 mg : 01/10/1986

DEPAKINE 200 mg/ml : 25/09/1995

DEPAKINE, sirop : 21/02/1983

MICROPAKINE LP 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg, granulés à libération prolongée : 13/09/2004

Motif de la demande : renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux

Note : il s'agit d'une demande de renouvellement d'inscription des spécialités princeps inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 7 janvier 2006 (JO du 31 janvier 2006). Les spécialités DEPAKINE et MICROPAKINE sont rappelées par les génériques (VALPROATE DE SODIUM WINTHROP) exploités par SANOFI AVENTIS France qui sont inscrits sur la liste Sécurité Sociale jusqu'en 2010. La demande de renouvellement d'inscription des spécialités VALPROATE DE SODIUM WINTHROP ne sera examinée que par le CEPS s'agissant de génériques.

Indications Thérapeutiques (communes aux 10 spécialités) :

"Chez l'adulte : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire.

Chez l'enfant : soit en monothérapie, soit en association à un autre traitement antiépileptique :

- Traitement des épilepsies généralisées : crises cloniques, toniques, tonico-cloniques, absences, crises myocloniques, atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement des épilepsies partielles : crises partielles avec ou sans généralisation secondaire."

Indication spécifique à DEPAKINE comprimés à 200 mg et 500 mg, DEPAKINE sirop et DEPAKINE solution buvable et MICROPAKINE LP 1000 mg, 750 mg, 500 mg, 250 mg, et 100 mg :

"Chez l'enfant :

- Prévention de la récurrence de crises après une ou plusieurs convulsions fébriles, présentant les critères de convulsions fébriles compliquées, en l'absence d'efficacité d'une prophylaxie intermittente par benzodiazépines."

Posologie : cf. RCP.

Données de prescriptions :

DEPAKINE CHRONO 500 mg : Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel (CMA) mai 2011) cette spécialité a fait l'objet de 360 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 2,4 unités par jour et la durée moyenne de traitement a été de 70 jours.

DEPAKINE 200 mg, 500 mg, 200 mg/ml solution buvable et sirop : Selon les données IMS-EPPM (CMA mai 2011) ces spécialités font l'objet de 88 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

MICROPAKINE LP 100 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg : Selon les données IMS-EPPM (CMA mai 2011) ces spécialités font l'objet de 28 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions ne permet pas l'analyse qualitative des données.

Analyse des données disponibles :

Deux études ont été présentées par le laboratoire :

- une étude ouverte randomisée¹ ayant comparé l'efficacité du valproate de sodium, de la lamotrigine et du topiramate chez des patients atteints d'épilepsie généralisée.
- une étude observationnelle² évaluant l'efficacité et la tolérance du valproate de sodium à 6 mois de traitement dans l'épilepsie focale.

¹ Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M. et al The SANAD study of effectiveness of valproate de sodium, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy : an unblinded randomised controlled trial. Lancet 2007 ; 369 :1016-26.

² Jedrzejczak J, Kuncikova M, magureanu S et al. An observational study of first-line valproate de sodium motherapy in focal epilepsy. Eur Journal of Neurology 2008; 15/66-72.

Les derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrent la période du 1^{er} février 2005 au 31 décembre 2009. Des modifications du RCP ont été intégrées au paragraphe 4.6 (05/12/2008 et 08/06/2010) et aux paragraphes 4.2, 4.4, 4.5 et 4.8 (12/10/2009) - voir en annexe. Les données acquises de la science sur l'épilepsie^{3,4,5,6,7} et ses modalités de prise en charge ont été prises en compte.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier le service médical rendu attribué au produit par la Commission de la transparence dans l'avis du 29 mars 2006.

Suite à l'avis de la Commission Européenne du 26 août 2010 concernant l'arbitrage sur les médicaments contenant du valproate (et dérivés) dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire, des modifications du RCP concernant les rubriques 4.1, 4.2, 4.4, 4.6 et 4.8 sont en cours.

Réévaluation du Service Médical Rendu :

Les crises épileptiques sont des symptômes liés à des affections très hétérogènes. L'épilepsie, définie par la répétition, en général spontanée, à moyen et à long termes de ces crises peut entraîner une altération marquée de la qualité de vie du patient.

Les diverses formes d'épilepsie sont des affections graves.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique ou préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités dans leurs indications est important.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités **reste important** dans les indications de l'AMM.

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications et aux posologies de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

³ National Institute for Clinical Excellence. The epilepsies, the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. Clinical Guideline 20, October 2004.

⁴ Conférence de consensus. Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE

⁵ Glauser T, Ben-Menachem E et al. International League Against Epilepsy Treatment Guidelines : Evidence-based analysis of anti-epileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes, *Epilepsia*, 2006 ; 47:1094-1120.

⁶ Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy : Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards. Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. J. A. French, A. M. Kanner, J. Bautista, et al. *Neurology* 2004;62;1252-60.

⁷ Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disorder*, 2007; 9(4): 353-412.

Les ajouts ou modifications sont identifiés en caractères **surlignés**.
Les suppressions sont identifiées en caractères **barrés**.

RCP en vigueur le 02/07/2004	RCP en vigueur le 25/01/2006
<u>4.6 Grossesse et allaitement</u> Grossesse : [...] Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants.	<u>4.6 Grossesse et allaitement</u> Grossesse : [...] Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Par ailleurs, quelques cas isolés d'autisme et de troubles apparentés ont été rapportés chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'ensemble de ces résultats.

RCP en vigueur le 05/12/2008	RCP en vigueur le 12/10/2009
4.2 Posologie et mode d'administration [...] La prescription s'effectue en milligrammes (ou éventuellement en millilitres). Le flacon de solution buvable est accompagné d'une seringue pour administration orale. Les traits de graduation indiquent d'un côté les doses exprimées en milligrammes (100 – 200 – 300 – 400 mg) et de l'autre côté la correspondance en millilitres (0,5 – 1 – 1,5 – 2 ml). [...]	4.2 Posologie et mode d'administration <i>(rubrique modifiée uniquement pour DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable)</i> [...] La prescription doit s'effectuer exclusivement en milligrammes. Le flacon de solution buvable est accompagné d'une seringue pour administration orale. Les traits de graduation indiquent les doses exprimées en milligrammes (une graduation tous les 25 mg, de 50 mg à 400 mg). [...]
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u> [...] Pancréatite Des cas de pancréatite dont l'évolution est parfois mortelle ont été exceptionnellement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement, les jeunes enfants paraissant particulièrement exposés à ce risque. Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées chez le jeune enfant, ou chez les patients présentant une épilepsie sévère, des lésions cérébrales ou une polythérapie antiépileptique. Une insuffisance hépatique associée à la pancréatite augmente le risque d'évolution mortelle.	4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi <u>Mises en garde</u> [...] <u>Pancréatite</u> Des cas de pancréatite dont l'évolution est parfois mortelle ont été très rarement rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement, les jeunes enfants paraissant particulièrement exposés à ce risque. Les pancréatites d'évolution défavorable sont généralement observées chez le jeune enfant, ou chez les patients présentant une épilepsie sévère, des lésions cérébrales ou une polythérapie antiépileptique. Une insuffisance hépatique associée à la pancréatite augmente le risque d'évolution mortelle. En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et en cas d'élévations des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent. <u>Risque suicidaire</u> Des idées et comportement suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés,

Interactions médicamenteuses Spécifique à DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop : En raison de la présence de saccharose et de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase. Précautions d'emploi En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et en cas d'élévations des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent.	<i>contrôlés versus placebo portant sur des antiepileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque par le valproate.</i> <i>Par conséquent les patients doivent être étroitement surveillés pour tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue de signes d'idées et de comportements suicidaires.</i> <u>Interactions médicamenteuses</u> Spécifique à DEPAKINE 57,64 mg/ml, sirop : Ce médicament contient du saccharose et du sorbitol. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. Précautions d'emploi [...] En cas de syndrome douloureux abdominal aigu comme en cas de manifestations digestives à type de nausées, vomissements et/ou anorexie, il faut savoir évoquer le diagnostic de pancréatite et en cas d'élévations des enzymes pancréatiques, interrompre le traitement en mettant en place les mesures thérapeutiques alternatives qui s'imposent. Spécifique à DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable : Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient 13,88 mg de sodium. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène est à prendre en compte voire est déconseillée ou contre-indiquée selon la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine (cf. ci-dessous), le bupropion, le tramadol.	4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène <i>devra être pesée, en raison de la sévérité du risque encouru.</i> Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, <i>la chloroquine</i>, le bupropion, le tramadol.
Associations nécessitant des précautions d'emploi : - <u>Carbamazépine</u> : Augmentation des concentrations sériques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants. - <u>Phénobarbital, primidone</u> : Augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital ou de la primidone avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital ou la primidone.	Associations nécessitant des précautions d'emploi : [...] - <u>Carbamazépine</u> : Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec signes de surdosage. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et adaptation des posologies des deux anticonvulsivants. [...] - <u>Phénobarbital, et par extrapolation primidone</u> : Augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital avec signes de surdosage, par inhibition du métabolisme hépatique, le plus souvent chez les enfants. De plus, diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque par augmentation de son métabolisme hépatique par le phénobarbital.

Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital ou de primidone dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler notamment les concentrations plasmatiques des deux anticonvulsivants. - <u>Topiramate</u> : Risque de survenue d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie, généralement attribuées au valproate, lorsque celui-ci est associé au topiramate. Surveillance clinique et biologique renforcée en début de traitement et en cas de symptomatologie évocatrice.	Surveillance clinique pendant les 15 premiers jours de l'association et réduction immédiate des doses de phénobarbital dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler notamment les concentrations plasmatiques des deux anticonvulsivants. [...] - <u>Topiramate</u> : Risque de survenue d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie, généralement attribuées à l'acide valproïque, lorsque celui-ci est associé au topiramate. Surveillance clinique renforcée en début de traitement et contrôle biologique en cas de symptomatologie évocatrice. - <u>Rifampicine</u> : Risque de survenue de crises convulsives, par augmentation du métabolisme hépatique du valproate par la rifampicine. Surveillance clinique et biologique et adaptation éventuelle de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt. - <u>Zidovudine</u> : Risque d'augmentation des effets indésirables, notamment hématologiques, de la zidovudine par diminution de son métabolisme par l'acide valproïque. Surveillance clinique et biologique régulière. Un hémogramme à la recherche d'une anémie devrait être réalisé au cours des deux premiers mois de l'association.
4.8 Effets indésirables	4.8 Effets indésirables [...] <u>Affections hématologiques et du système lymphatique</u> - Aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge. - Agranulocytose
- Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : chute des cheveux, tremblements fins d'attitude et somnolence.	<u>Affections du système nerveux</u> [...] - Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : chute des cheveux, tremblements fins d'attitude et somnolence. [...]
- Des cas exceptionnels de pancréatite ont été rapportés nécessitant un arrêt précoce du traitement. Leur évolution est parfois fatale (voir rubrique 4.4). - Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : chute des cheveux	<u>Affections gastro-intestinales</u> [...] - De très rares cas de pancréatite ont été rapportés nécessitant un arrêt précoce du traitement. Leur évolution est parfois fatale (voir rubrique 4.4). [...] <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> - Une chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante a été rapportée. [...] <u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> [...] - Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH) [...] Spécifique à DEPAKINE 400 mg/4 ml, préparation injectable pour voie IV : - Dans les minutes qui suivent l'injection, peuvent apparaître des sensations nauséuses ou vertigineuses, cédant spontanément en quelques minutes. - Risque de nécrose tissulaire locale en cas d'injections répétées.
	<u>Affections du système immunitaire</u> - Angioedème, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

	[...]
--	-------

RCP en vigueur en mars 2009	RCP en vigueur depuis le 08/06/2010
<u>4.6 Grossesse et allaitement</u> Grossesse : Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformation 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations les plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Par ailleurs, quelques cas isolés d'autisme et de troubles apparentés ont été rapportés chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou infirmer l'ensemble de ces résultats.	<u>4.6 Grossesse et allaitement</u> <u>Grossesse :</u> Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de valproate de sodium est déconseillée tout au long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. Dans l'espèce humaine, le valproate de sodium entraîne un risque de malformation 3 à 4 fois supérieur à celui de la population générale qui est de 3%. Les malformations le plus souvent rencontrées sont des anomalies de fermeture du tube neural (de l'ordre de 2 à 3%), des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des crâniosténoses, des malformations cardiaques, des malformations rénales et urogénitales et des malformations de membres. Des posologies supérieures à 1000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. Les données épidémiologiques actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant une légère diminution des capacités verbales et/ou une augmentation de la fréquence du recours à l'orthophonie ou au soutien scolaire ont été décrites chez ces enfants. Une augmentation de la fréquence des troubles envahissants du développement (appartenant au spectre de l'autisme) a également été rapportée chez les enfants exposés in utero au valproate de sodium. [...]