



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

29/03/2006

Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 07 janvier 2001 (JO du 05/04/2001).

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée
Tube de 30 comprimés (CIP : 330 180-2)

Laboratoire SANOFI AVENTIS FRANCE

valproate de sodium, acide valproïque

Liste II

Date des AMM :

DEPAKINE, sirop - 21/02/1983

DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable - 25/09/1995

DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant - 01/10/1986

DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant - 01/10/1986

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée - 21/12/1987

Rectificatifs d'AMM : 25 janvier 2006 (modifications concernant notamment le paragraphe Grossesse et Allaitement)

Motif de la demande : *Renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux*

Renouvellement conjoint :

DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant

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

DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable

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

DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant

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

DEPAKINE, sirop

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

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

Boîte de 30 sachets (CIP : 365 517-3)

MICROPAKINE LP 750 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose
Boîte de 30 sachets (CIP : 365 514-4)

MICROPAKINE LP 500 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose
Boîte de 30 sachets (CIP : 365 513-8)

MICROPAKINE LP 250 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose
Boîte de 30 sachets (CIP : 365 512-1)

MICROPAKINE LP 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose
Boîte de 30 sachets (CIP : 365 511-5)

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée :
valproate de sodium
acide valproïque

DEPAKINE, sirop ; DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable ; DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant ; DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant :
acide valproïque

MICROPAKINE LP 1000 mg, 750 mg, 500 mg, 250 mg, 100 mg, granulés à libération prolongée en sachet-dose:
Valproate de sodium et acide valproïque

1.2. Indications

Indications 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.

1.3. Posologie

DEPAKINE CHRONO 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée et MICROPAKINE LP granulés à 1000 mg, 750 mg, 500 mg, 250 mg, et 100 mg :

Compte tenu du dosage, DEPAKINE CHRONO 500 mg est réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 17 kg.

MICROPAKINE LP est une forme pharmaceutique adaptée particulièrement à l'enfant (quand il est capable d'avaler des aliments mous) et à l'adulte ayant des problèmes de

déglutition.

MICROPAKINE LP est une formulation à libération prolongée de DEPAKINE qui réduit les pics de concentration plasmatique et assure des concentrations plasmatiques plus régulières dans le nycthémère.

La posologie quotidienne initiale est habituellement de 10-15 mg/kg, puis les doses sont augmentées jusqu'à la posologie optimale.

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg par jour. Cependant, quand le contrôle des crises n'est pas obtenu à cette posologie, la dose peut être augmentée et les patients doivent être étroitement suivis.

Chez le nourrisson et l'enfant, la posologie usuelle est de 30 mg/kg par jour.

Chez l'adulte, la posologie usuelle est de 20 à 30 mg/kg par jour.

Chez la personne âgée, la posologie doit être déterminée en fonction du contrôle des crises.

La posologie quotidienne doit être établie en fonction de l'âge et du poids corporel ; cependant, la large variabilité de la sensibilité individuelle au valproate doit être prise en compte.

Il n'a pas été établi une bonne corrélation entre la dose journalière, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique : la posologie doit être déterminée essentiellement en fonction de la réponse clinique. La détermination des taux plasmatiques d'acide valproïque peut être considérée en plus du suivi clinique quand le contrôle des crises n'est pas obtenu ou quand des effets indésirables sont suspectés. La fourchette d'efficacité thérapeutique est habituellement comprise entre 40 et 100 mg/l (300 à 700 µmol/l).

DEPAKINE 200 mg, comprimé gastro-résistant – DEPAKINE 500 mg, comprimé gastro-résistant – DEPAKINE, sirop – DEPAKINE 200 mg/ml, solution buvable :

Posologie moyenne par 24 heures :

- nourrissons et enfants : 30 mg par kg (les formes sirop, solution buvable ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).
- adolescents et adultes : 20 à 30 mg par kg (les formes comprimés ou comprimé chrono ou granulés à libération prolongée seront de préférence utilisées).

Les formes comprimés ne sont pas adaptées à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse-route).

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

DEPAKINE CHRONO 500 mg :

Avis de la commission du 8 juin 1988

Proposition d'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés aux collectivités et divers services publics pour une présentation en 30 comprimés.

Avis de la commission du 21 novembre 1990

Avis favorable au maintien de l'inscription.

Avis de la commission du 7 juillet 1993

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la commission du 18 juin 1997

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications thérapeutiques de l'AMM.

Avis de la commission du 25 octobre 2000

Avis favorable au maintien de l'inscription dans toutes les indications et posologies de l'AMM. Cet avis est établi dans l'attente de la réévaluation du service médical rendu de cette spécialité.

DEPAKINE CHRONO 500 mg, DEPAKINE 200 mg et 500 mg comprimés, DEPAKINE sirop et DEPAKINE solution buvable:

Avis de la commission du 14 février 2001 – Réévaluation du SMR

Le niveau du service médical rendu pour ces spécialités est important.

MICROPAKINE LP 1000 mg, MICROPAKINE LP 750 mg, MICROPAKINE LP 500 mg, MICROPAKINE LP 250 mg, MICROPAKINE LP 100 mg :

Avis de la commission du 22 décembre 2004

Cette nouvelle présentation en sachet-dose ne modifie pas l'amélioration du service médical rendu précédemment attribuée (Avis du 16 octobre 2002 ; ASMR IV, utile notamment chez l'enfant de moins de 6 ans).

Le service médical rendu de ces spécialités est important.

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications et à la posologie de l'AMM.

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2005)

N : SYSTEME NERVEUX
N03 : ANTIEPILEPTIQUES
N03A : ANTIEPILEPTIQUES
N03AG : DERIVES D'ACIDE GRAS
N03AG01 : Valproïque acide

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

L'ensemble des génériques de l'acide valproïque

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- Spécialités indiquées dans le traitement des épilepsies généralisées et/ou des épilepsies partielles, en monothérapie de première ou de seconde intention, et en association :

 Antiépileptiques de 3^{ème} génération :

 LAMICTAL (Lamotrigine) (adulte et enfant de plus de 12 ans - enfant à partir de 2 ans en association)

 TRILEPTAL (Oxcarbazépine) (> 6 ans)

 NEURONTIN (Gabapentine) (A partir de 12 ans - chez l'enfant à partir de 3

ans en association)

EPITOMAX (Topiramate) uniquement en seconde intention (chez l'enfant à partir de 2 ans)

Antiépileptiques de 2^{ème} génération :

TEGRETOL (Carbamazépine) (adulte et enfant)

Benzodiazépines antiépileptiques :

o RIVOTRIL (clonazepam) (adulte et enfant)

o URBANYL (clobazam) (adultes et enfant)

Antiépileptiques de 1ère génération :

DI-HYDAN (Phénytoïne) (adulte et enfant)

GARDENAL (Phénobarbital) (adulte et enfant)

MYSOLINE (Primidone)

ZARONTIN (ethosuximide) (adulte et enfant)

- Spécialités indiquées dans le traitement des épilepsies généralisées et des crises partielles uniquement en association :

KEPPRA (Lévetiracétam) (> 16 ans)

GABITRIL (Tiagabine) (> 12 ans)

LYRICA (prégabaline) (réservé à l'adulte)

SABRIL (vigabatrin) : uniquement après échec de tous les autres antiépileptiques.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Des données récentes de pharmacovigilance ont conduit à des modifications du paragraphe 4.6 « Grossesse et Allaitement » (rectificatif d'AMM du 25 janvier 2006) :

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.

Concernant les atteintes morphologiques, le valproate de sodium entraîne un risque de malformations 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.

Concernant les troubles fonctionnels, les données actuelles n'ont pas mis en évidence de diminution du quotient intellectuel global des enfants exposés in utero au valproate de sodium. Cependant, une diminution du quotient intellectuel verbal a été décrite chez ces enfants. Des cas isolés d'autisme ou de troubles apparentés ont été rapportés.

Par ailleurs, des hypoglycémies ont été signalées dans la première semaine de vie.

Si une grossesse est envisagée, toutes les mesures seront mises en œuvre pour favoriser le recours à d'autres thérapeutiques en vue de cette grossesse.

« Si une grossesse intervient en cours de traitement par le valproate, le changement de thérapeutique mérite encore d'être envisagé » (Nouvelles du CRAT 14/12/05).

En l'absence d'alternative, il est recommandé d'administrer la posologie minimale efficace en évitant si possible les posologies supérieures à 1 000 mg/j, en privilégiant les formes à libération prolongée, ou à défaut, en répartissant les prises journalières afin d'éviter les pics plasmatiques d'acide valproïque. En effet, des posologies supérieures à 1 000 mg/j et l'association avec d'autres anticonvulsivants sont des facteurs de risque importants dans l'apparition de ces malformations. L'efficacité d'une supplémentation en acide folique n'est pas étayée à ce jour chez les femmes exposées au valproate de sodium en cours de grossesse.

Compte tenu des interrogations soulevées par les données concernant la diminution des capacités verbales chez les enfants exposés in utero, il est préférable de déconseiller l'allaitement.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel août 2005) :

- DEPAKINE CHRONO 500 mg : cette spécialité a fait l'objet de 557.000 prescriptions. Elle a été principalement prescrite dans l'épilepsie (80,9 %). La posologie moyenne était de 2,5 comprimés/jour.
- DEPAKINE sirop : cette spécialité a fait l'objet de 3.000 prescriptions. Elle a été prescrite dans les convulsions (33,3 %) et dans l'épilepsie (66,7 %). La posologie moyenne était de 2,6 unités de prise par jour.
- DEPAKINE 200 mg comprimé : cette spécialité a fait l'objet de 18.000 prescriptions. Elle a été prescrite principalement dans l'épilepsie (50 %). La posologie moyenne était de 1,5 comprimés par jour.
- DEPAKINE 500 mg comprimé : cette spécialité a fait l'objet de 65.000 prescriptions. Elle a été principalement prescrite dans l'épilepsie (58,5 %) et dans les troubles affectifs bipolaires (21,5 %). La posologie moyenne était de 2,2 comprimés par jour.
- DEPAKINE solution buvable : cette spécialité a fait l'objet de 25.000 prescriptions. Elle a été prescrite principalement dans l'épilepsie (56 %). La posologie moyenne était de 151 mg/jour.
-

MICROPAKINE LP granulés à libération prolongée en sachet-dose ne sont pas suffisamment utilisés en ville pour figurer dans les panels de prescription.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

6.1. Réévaluation du service médical rendu

L'épilepsie est une pathologie grave altérant la qualité de vie des patients.

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

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

Ce sont des spécialités de première intention.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à ces spécialités.

Le service médical rendu pour ces spécialités est important.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La mise en route du traitement antiépileptique obéit à certaines règles¹:

- Etre certain du diagnostic de crise d'épilepsie ;
- Prendre des mesures permettant d'éviter les facteurs déclenchants ;
- Bien connaître les formes ne nécessitant pas de médicaments ;
- Choisir l'antiépileptique en fonction du type de crise, du syndrome épileptique et des AMM ;
- Commencer toujours par une monothérapie, en atteignant progressivement la posologie la plus faible conseillée selon l'âge et le poids ; en cas d'échec d'une première monothérapie, une seconde monothérapie peut être mise en route. La polythérapie ne sera envisagée uniquement qu'en cas d'échec de cette seconde monothérapie.

Les antiépileptiques actifs sur tous les types de crises y compris les absences et les myoclonies sont le valproate de sodium et les benzodiazépines antiépileptiques.

L'éthosuximide est actif sur les absences mais ses indications sont restreintes en raison de ses effets indésirables et de l'obligation d'associer un autre antiépileptique actif sur les autres types de crises pouvant s'associer aux absences (crise généralisée tonico-clonique).

La carbamazépine et la phénytoïne sont actives sur toutes les crises sauf les absences et les myoclonies.

Actifs sur toutes les crises sauf les absences, le phénobarbital est un des plus anciens antiépileptiques mais il présente de nombreux effets secondaires.

La voie injectable est utilisée pour les états de mal épileptiques. Dans cette indication, les benzodiazépines, le diphénylhydantoïne, et le phénobarbital sont indiqués.

Les antiépileptiques récents ou de troisième génération sont essentiellement actifs sur les crises partielles et pour certains sur les crises généralisées tonico-cloniques. Leur avantage est aussi de diminuer les effets secondaires, à court et à long terme. Cependant, plusieurs d'entre eux ont vu leurs indications limitées précisément en raison d'effets secondaires graves.

Certaines épilepsies partielles sont dites pharmaco-résistantes. Dans le cadre de la prise en charge de ces épilepsies, il est recommandé d'utiliser une bithérapie uniquement après échec d'au moins 2 monothérapies, et il est recommandé d'éviter d'utiliser plus de 2 antiépileptiques en association².

L'analyse récente des données de pharmacovigilance ont conduit à réévaluer le risque malformatif associé au valproate, risque nettement supérieur à celui des autres anticonvulsivants et autres thymorégulateurs (cf chapitre 4)

¹ Référentiel National – Collège des Enseignants de Neurologie. Version du 30/08/2002.

² Conférence de consensus, Prise en charge des épilepsies partielles pharmaco-résistantes. Texte de consensus. Mars 2004. ANAES, FFN et LFCE.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

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

6.3.1. Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

6.3.2. Taux de remboursement : 65 %