

Valproate

Mesures de réduction du risque

Présenté par le Dr Dominique Martin
Directeur général de l'ANSM

Rassemblement APESAC Ile-de-France

Assemblée Nationale – 26 mai 2018

Mesures mises en place après le premier arbitrage européen

Mesures communes à tous les Etats (décliné en France : mai 2015)

Pour l'épilepsie ou l'épisode maniaque du trouble bipolaire

Valproate chez les femmes enceintes ou en âge de procréer avec contraception :

- ◆ **Uniquement si intolérance ou échec des autres traitements**
- ◆ **Prescription annuelle obligatoire par un spécialiste**
- ◆ **Documents de réduction du risque**
 - Brochure patiente
 - Guide pour les prescripteurs
 - Formulaire d'accord de soin
- ◆ **Information des professionnels de santé (lettre)**

Mesures mises en place après le premier arbitrage européen

Mesures supplémentaires en France (*épilepsie et trouble bipolaire*)

- ◆ Délivrance si ordonnance spéc. et accord de soin co-signé (*mai 2015*)
- ◆ Recommandations conjointes HAS-ANSM (fiches mémo) (*nov.2015*)
- ◆ Mise en garde sur les boites « dépakine + grossesse = **risque** » (*mars 2016*)
- ◆ Carte patiente remise par le prescripteur et / ou le pharmacien (*février 2017*)
- ◆ Pictogramme triangle + « dépakine + grossesse = **danger** » (*mars 2017*)

Mesures mises en place après le premier arbitrage européen

Mesures supplémentaires en France pour le trouble bipolaire

(DEPAKOTE-DEPAMIDE)

◆ **Contre-indication chez femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace** *(juil. 2017)*

◆ **Modification des boîtes** *(juil. 2017)*

- Nouveau pictogramme « **interdit** » *(femme enceinte dans rond barré)*
- Nouvelle mise en garde : « DEPAKOTE+GROSSESSE = **INTERDIT** »
- Modification des documents de réduction du risque
(brochure patiente / guide prescripteur / formulaire d'accord de soins)

◆ **Pictogramme « interdit » sur les blisters** *(oct. 2017)*

Mesures mises en place après le premier arbitrage européen

Mesures d'information et de communication

Professionnels de santé, patientes, médias

◆ Lettres aux professionnels de santé

Mai et juin 2015 – mai, juin et nov. 2015 – juil. 2017

◆ Lettres conjointes CNAMTS/ANSM ciblées (février – mars 2017)

- Aux patientes enceintes ou en âge de procréer exposées en 2016
- Aux prescripteurs ayant prescrit en 2016 du Valproate à ces patientes

◆ 8 points d'information (Site Internet ANSM)

◆ 6 points presse ANSM - Mai et déc. 2015 – fév. et mai 2016 – juil. et oct. 2017

Enquêtes sur le respect des CPD :

◆ Sondage téléphonique (Viavoice) (octobre 2015)

◆ Enquêtes auprès de 400 pharmacies – Partenariat CNOP

2016, 2017, 2018 (en cours)

Second arbitrage européen

- ◆ **Déclenché par la France en février 2017**

- ◆ **Double objectif :**
 - Trouble bipolaire : mise en place de la contre-indication du valproate chez femmes enceintes ou en âge de procréer sans contraception efficace
 - Toutes indications : évaluation de l'efficacité des mesures de réduction du risque

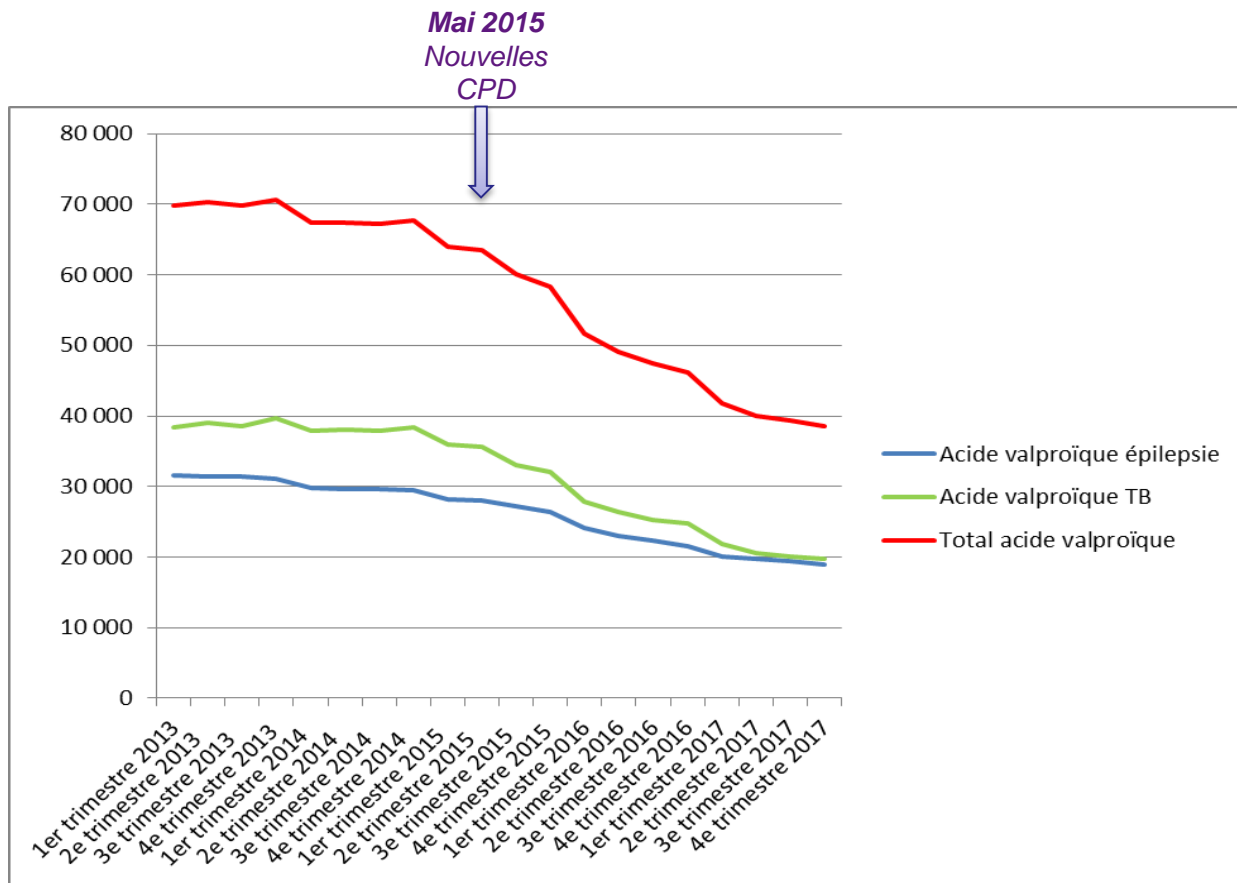
- ◆ **Décision de la Commission : mai 2018**
 - Contre-indication Depakote-Depamide entérinée
 - Mesures de réduction du risque renforcées dans les deux indications

Mesures à décliner suite au second arbitrage européen

- ◆ **Modifications des AMM** (*RCP, annexes : en cours*)
- ◆ **Modifications des documents de réduction du risque**
- ◆ **Pictogramme « interdit » + mise en garde « danger »**
 - Sur toutes les boites
 - Sur les conditionnements intérieurs (*blisters – Flacons*)
- ◆ **Carte patiente : avec les boites + modifications**
- ◆ **Actualisation des fiches mémo HAS/ANSM**
- ◆ **QR code** (*sur boites et notices*)
- ◆ **Site Internet « Valproate et Grossesse » (projet SPF)**

Nombre de femmes en âge de procréer exposées à l'acide valproïque

Evolution 2013-2017



◆ Diminution globale de - 45%

- Epilepsie : - 40%
- Troubles bipolaires : - 49%

◆ Fin 2017 :

- **38 566 exposées**
- Dont :
 - ❖ Epilepsie : 18 987
 - ❖ Troubles bipolaires : 19 729

Antiépileptiques & Grossesse

Données épidémiologiques
issues de la littérature scientifique

Risque global de malformations

Risque potentiel (signal) ou toxicité particulière à considérer

Fréquence globale de malformations ne semblant pas augmentée (avec un niveau de données disponibles différent suivant la substance). Pour autant, l'augmentation d'un type de malformations en particulier ne peut être écartée

Lamotrigine
(> 5000 grossesses exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre)

Lévétiracétam
(> 1000 grossesses exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre)

Oxcarbazépine
Données modérées (300 - 1000 grossesses exposées en monothérapie au 1^{er} trimestre)

Prégabaline
(risque malformatif potentiel)
Gabapentine (?)
(structure proche de la prégabaline)

Zonisamide
(retard de croissance)

Felbamate
(hématotoxicité, hépatotoxicité)

Vigabatrin
(anomalie du champ visuel)

Augmentation de la fréquence globale de malformations par rapport à la fréquence observée en population générale (qui est de 2-3 %)

Carbamazépine (fos)Phénytoïne
(Fréquence globale augmentée par 2-3 par rapport à la population générale)

Topiramate Phénobarbital / Primidone
(Fréquence globale augmentée par 3 par rapport à la population générale)

Valproate
(Fréquence globale augmentée par 4-5 par rapport à la population générale)

A la date de dernière mise à jour : avril 2018

Absence de données :
Eslicarbazépine, éthosuximide, lacosamide, pérampanel, rétigabine, rufinamide, tiagabine

Une absence de données ne signifie pas une absence de risque, mais une absence de connaissance, ce qui ne permet aucune conclusion et impose la prudence

Troubles neuro-développementaux

- ◆ Types de troubles étudiés variables suivant les études, dont
 - Quotient de développement / quotient intellectuel
 - Retards des apprentissages et/ou recours à des spécialistes (écoles spécialisées, orthophonistes, assistants de vie scolaire, ...)
 - Troubles du spectre autistique
 - Déficit d'attention / hyperactivité
- ◆ Quel que soit l'antiépileptique, les données sont très limitées et ne permettent pas de conclusion définitive (en dehors du **risque avéré et élevé concernant le valproate**)

Données trop limitées pour permettre une conclusion définitive (pas de signal en termes de QI, évalué jusqu'à l'âge de 6 ans)	Données insuffisantes pour pouvoir conclure	Risque non exclu, à considérer	Risque avéré
Lamotrigine	Levetiracetam, eslicarbazepine, ethosuximide, felbamate, gabapentine, lacosamide, perampanel, retigabine, rufinamide, tiagabine, vigabatrin, zonisamide	Topiramate, Carbamazepine, Phenobarbital, Primidone, (fos)phenytoin	Valproate

Valproate

Etudes de pharmacoépidémiologie

Programme d'études conjoint ANSM/CNAM basé sur les données du SNDS/SNIIRAM

◆ Etudes finalisées

- Exposition à l'acide valproïque parmi les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer de 2007 à 2014
 - ❖ Rapport publié en août 2016
- Risque de malformations congénitales majeures associé à l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse
 - ❖ Rapport publié en août 2017

◆ Etude en cours

- Etude exploratoire sur le risque de troubles neuro-développementaux précoces associé à l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse
 - ❖ En attente du rapport final validé par le comité scientifique

◆ Etude à venir

- Evolution de l'exposition à l'acide valproïque pendant la grossesse depuis 2014
 - ❖ Résultats attendus fin 2018

Etude sur le risque de troubles neuro-développementaux

Objectifs et périmètre de l'étude

◆ Objectif principal

- Estimer le risque de troubles neuro-développementaux précoces parmi les enfants exposés à l'acide valproïque *in utero* comparativement aux enfants non exposés
- Limites des données du SNDS
 - ❖ Informations restreintes aux enfants nés à partir de 2011, avant la scolarisation à l'école primaire
 - ❖ Indicateurs incomplets de troubles neuro-développementaux
 - ❖ Impossibilité de distinguer la part de risque liée au traitement de celle liée à la pathologie maternelle dans le contexte d'un traitement des troubles bipolaires

=> Sous-estimation de la fréquence des troubles

=> Pas d'estimation possible du risque associé à l'utilisation de l'acide valproïque dans les troubles bipolaires

◆ Objectif secondaire

- Estimer la fréquence des troubles neuro-développementaux parmi les enfants exposés *in utero* aux autres médicaments antiépileptiques comparativement aux enfants non exposés

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'Etat).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis-à-vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.