



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

21 septembre 2011

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans à compter du 29 juin 2006 (JO du 3 octobre 2007).

**DEPAKOTE 250 mg, comprimé gastro-résistant B/30 (CIP : 348 762-3)**

**DEPAKOTE 500 mg, comprimé gastro-résistant B/90 (CIP : 354 442-7)**

**Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE**

Divalproate de sodium

Liste II

Code ATC : N03AG01 (thymorégulateur)

Date des AMM (procédure nationale) :

DEPAKOTE 250 mg - 23/07/1985

DEPAKOTE 500 mg - 22/07/1985

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

Indication Thérapeutique :

" Chez l'adulte. Traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode."

Posologie : cf. R.C.P.

Données de prescription :

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel mai 2011), DEPAKOTE a fait l'objet de 409 000 prescriptions. La posologie moyenne a été de 2 comprimés/jour. La durée moyenne de traitement a été de 42 jours.

DEPAKOTE est majoritairement prescrit dans le trouble bipolaire (60% des prescriptions).

Analyse des données disponibles

Le dossier déposé par le laboratoire comprenait :

- une étude de supériorité<sup>1</sup> randomisée, double-aveugle ayant comparé l'efficacité de l'olanzapine versus divalproate dans le traitement de l'épisode maniaque chez des patients

---

<sup>1</sup> Tohen M. et al. olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. J Clin Psychiatry 69:11, November 2008.

ayant un trouble bipolaire. Le groupe olanzapine n'a pas différé du groupe divalproate sur le score YMRS à 3 semaines de traitement, critère principal de l'étude.

- une méta-analyse<sup>2</sup> des études comparatives versus placebo réalisées dans l'épisode maniaque aigu chez des patients ayant un trouble bipolaire confirmant l'efficacité des antipsychotiques et des thymorégulateurs dans l'indication.

Les données de tolérance issues des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance couvrent la période du 1<sup>er</sup> février 2006 au 31 janvier 2010. Des modifications du RCP (rectificatifs du 5 nov. 2009 et du 8 juin 2010) ont été intégrées aux paragraphes 4.4, 4.5, 4.6 et 4.8 (voir en annexe).

Les données acquises de la science sur les troubles bipolaires<sup>3,4,5,6,7</sup> et leurs 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 9 mai 2007.

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 troubles bipolaires sont caractérisés par une propension à présenter des variations marquées de l'humeur de manière récurrente. Les caractéristiques des épisodes thymiques et leur évolution dans le temps permettent de distinguer différentes formes cliniques, rendant cette pathologie très hétérogène. Des troubles co-morbides peuvent aggraver le pronostic de cette maladie.

Les troubles bipolaires peuvent entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie et occasionner un handicap social. Le risque majeur encouru est le suicide.

Ces spécialités sont des traitements à visée symptomatique et préventive.

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

Il existe des alternatives à ces spécialités.

Le service médical rendu par ces spécialités reste important.

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

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65%

#### Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

<sup>2</sup> Smith LA, et al. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007 Sep;9(6):551-60.

<sup>3</sup> National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Nice clinical guideline 38; 2006.

<sup>4</sup> Grunze et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:85-116.

<sup>5</sup> Llorca et al. Recommendations formalisées d'experts. *L'Encéphale* (2010) Supplément 4, S86-S102 35

<sup>6</sup> Goodwin et al. *J Psychopharmacol OnlineFirst*, published on March 27, 2009.

<sup>7</sup> Yatham et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disorders* 2009; 11: 225-255.

Les ajouts sont identifiés en caractères **surligné**  
**Seuls les paragraphes objets de la demande de modification sont repris dans le tableau ci-après**

RCP du 31/01/2006	Rectificatif d'AMM du 05/11/2009
<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>  <b>Mises en garde</b>  [...]  <u>Hépatopathies :</u>  [...]  <u>Détection :</u>  Avant et pendant la durée du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.  Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases - <a href="#">voir rubrique 4.4</a>), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que par prudence et s'ils sont co-prescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).</p> <p><u>Pancréatite:</u>  Des cas de pancréatites 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 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.</p> <p><u>Interactions médicamenteuses :</u>  La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine (<a href="#">voir rubrique 4.5</a>).</p>	<p><b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>  <b>Mises en garde</b>  [...]  <u>Hépatopathies :</u>  [...]  <u>Détection :</u>  <b>Pendant les 6 premiers mois</b> du traitement, une surveillance des fonctions hépatiques doit être périodiquement pratiquée.  Parmi les examens classiques, les tests reflétant la synthèse protéique et notamment le TP (taux de prothrombine) sont les plus pertinents. La confirmation d'un taux de prothrombine anormalement bas, surtout s'il s'accompagne d'autres anomalies biologiques (diminution significative du fibrinogène et des facteurs de coagulation, augmentation de la bilirubine, élévation des transaminases - <a href="#">voir rubrique 4.4</a>), doit conduire à arrêter le traitement par ce médicament (ainsi que par prudence et s'ils sont co-prescrits, les dérivés salicylés, puisqu'ils utilisent la même voie métabolique).</p> <p><u>Pancréatite:</u>  Des cas de pancréatites dont l'évolution est parfois mortelle ont été <b>exceptionnellement très rarement</b> rapportés. Ils peuvent s'observer quels que soient l'âge et l'ancienneté du traitement.  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.  <b>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.</b></p> <p><u>Interactions médicamenteuses :</u>  La prise de ce médicament est déconseillée en association à la lamotrigine (<a href="#">voir rubrique 4.5</a>).</p>

### **Précautions d'emploi**

Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (voir rubrique 4.3) puis une surveillance périodique et en fin de traitement.

On peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.

Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres. [...]

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.

[...]

### **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. [...]

#### **Associations nécessitant des précautions d'emploi :**

[...]

- Phénobarbital, primidone :

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital ou de la

DEPAKOTE 250 mg :

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110) et peut provoquer des réactions allergiques.

DEPAKOTE 500 mg :

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E124) et peut provoquer des réactions allergiques.

### **Précautions d'emploi**

Pratiquer un contrôle biologique des fonctions hépatiques avant le début du traitement (voir rubrique 4.3) puis une surveillance périodique pendant les 6 premiers mois, tout spécialement chez les patients à risque (voir rubrique 4.4).

On peut observer, notamment en début de traitement, une augmentation modérée, isolée et transitoire des transaminases, en l'absence de tout signe clinique.

Dans ce cas, il est conseillé de pratiquer un bilan biologique plus complet (en particulier taux de prothrombine), de reconsidérer éventuellement la posologie et de réitérer les contrôles en fonction de l'évolution des paramètres. [...]

~~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.~~

[...]

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### **Associations nécessitant des précautions d'emploi :**

[...]

- Phénobarbital, et par extrapolation primidone :

Augmentation des concentrations plasmatiques de phénobarbital avec signes de

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.

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.

[...]

#### 4.8 Effets indésirables

[...]

- Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : chute des cheveux, tremblements fins d'attitude et somnolence.

[...]

- États confusionnels ou convulsifs : quelques cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

[...]

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 dès l'apparition des signes de sédation ; contrôler notamment les concentrations plasmatiques des deux anticonvulsivants.

[...]

#### - Rifampicine

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.

#### - Zidovudine

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

[...]

- Aplasie médullaire globale ou aplasie pure de la lignée rouge

- Agranulocytose

#### Affections du système nerveux

- Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : tremblements fins d'attitude et somnolence.

[...]

- États confusionnels ou convulsifs : quelques cas d'états stuporeux ou de léthargie aboutissant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) sous valproate, ont été observés, régressant à l'arrêt du traitement ou à la diminution des doses. Ces états surviennent le plus souvent lors de polythérapies (phénobarbital ou topiramate en particulier) ou d'augmentation brusque des doses de valproate.

[...]

- Des cas exceptionnels de pancréatite ont été rapportés nécessitant un arrêt précoce du traitement. Leur évolution est parfois fatale (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

- Des effets indésirables passagers et/ou dose-dépendants ont été rapportés : chute des cheveux [...]

**RCP (31.01.2006)**

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Le « divalproate de sodium » est composé d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport 1/1.  
Les données cliniques suivantes sont celles obtenues avec le valproate de sodium.

#### **Affections gastro-intestinales**

[...]

- Des très rares cas exceptionnels de pancréatite ont été rapportés nécessitant un arrêt précoce du traitement. Leur évolution est parfois fatale (voir rubrique 4.4 ).

#### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

- Une chute des cheveux passagère et/ou dose-dépendante a été rapportée.

[...]

- Syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH)

#### **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**

[...]

#### **Affections du système immunitaire**

- Angiooedème, syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.[...]

**RCP - rectificatif d'AMM 08.06.2010**

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### **Mises en garde**

[...]

##### **Risque suicidaire**

*Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par des antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques 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.*

*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.*

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

Le « divalproate de sodium » est composé d'une molécule de valproate de sodium et d'une molécule d'acide valproïque dans un rapport 1/1.  
Les données cliniques suivantes sont celles obtenues avec le valproate de sodium.

**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 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. 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.

**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 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.