

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC pour le rapport final de la PASS non-interventionnelle pour les médicaments contenant le principe actif valproate et concernés par le rapport final de la PASS, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Après examen du rapport d'évaluation du PRAC pour le rapport final de la PASS (enquêtes parmi les professionnels de santé [PS] et les patients) portant sur l'efficacité des mesures de réduction du risque (MRR) mises en place après l'arbitrage selon l'article 31 achevé en 2018 pour les médicaments contenant du valproate et les substances actives associées, les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes.

L'efficacité globale de l'efficacité des MRR de routine et additionnelles, y compris la mise en œuvre du plan de prévention des grossesses (PPP), a été évaluée en utilisant trois dimensions : la sensibilisation, les connaissances et le comportement. Bien que le taux de réponse des professionnels de santé et des patients était très faibles et que le seuil d'efficacité prédéfinis pour l'une des trois dimensions évaluées n'ont pas été atteints (soit pour les professionnels de santé soit pour les patients), le PRAC a conclu que ces résultats permettaient tout de même d'identifier des domaines de réussites et d'autres de non réussites et qu'une différence était observée au niveau de sensibilisation, de connaissance et de comportement auto-rapporté suite à la mise en œuvre du PPP et à la diffusion des MRR additionnelles. Plus important encore, les connaissances concernant la contre-indication pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer pour les différentes indications du valproate n'étaient pas suffisantes. Ensuite, concernant certaines conditions de prescription, malgré des connaissances suffisantes, le PRAC a noté un nombre important de prescripteurs rapportant une prescription du valproate non conforme au PPP, par exemple une prescription chez des femmes et des filles en âge de procréer, alors que d'autres options thérapeutiques étaient disponibles, ou une prescription à certaines femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception efficace. De plus, les prescripteurs ont rapporté qu'ils n'effectuaient pas systématiquement de tests de grossesse (c'est-à-dire avant de commencer le traitement et à intervalles réguliers si nécessaire, pendant le traitement) et que le matériel éducationnel n'était pas toujours à disposition du public cible / pas toujours utilisé (notamment le formulaire annuel d'accord de soins ARAF ou le guide du patient, décrit comme très complet mais dont le texte est lourd et difficile à lire). Les patients ont également rapporté préférer lire la carte patient.

Les résultats intermédiaires de l'étude d'utilisation des médicaments (DUS) du consortium de(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché et les résultats définitifs de l'étude EUPAS31001, montrant que des grossesses continuent à survenir chez les patientes traitées par des médicaments contenant du valproate et des substances actives apparentées, malgré la mise en œuvre des (nouvelles) mesures de réduction du risque (MMR) adoptées dans le cadre de la saisine 2018 à l'article 31, ont également été pris en compte. De plus, le PRAC a pris en compte les avis et les propositions des représentants des organisations de professionnels de santé, des sociétés savantes et des représentants des patients et des soignants qui ont participé à la réunion (virtuelle) des parties prenantes tenue en février 2023.

Le PRAC a conclu que les guides destinées aux patients et aux professionnels de santé approuvés dans l'arbitrage de 2018, devaient être révisés afin d'améliorer les connaissances sur les risques du valproate, la tératogénicité et les troubles neurodéveloppementaux, ainsi que le respect des conditions de prescription et du PPP.

De plus, compte-tenu plus particulièrement du manque de connaissance des psychiatres, comme observé dans l'enquête auprès des professionnels de santé, et de la confusion des médecins généralistes concernant la contre-indication à l'utilisation pendant la grossesse, comme observé dans la littérature, une présentation encadrée de la contre-indication doit être ajoutée en haut de la

rubrique 4.6 du RCP, en utilisant des puces, afin d'accentuer la contre-indication différente selon l'indication.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques pour les résultats de l'étude pour le(s) médicament(s) contenant le principe actif valproate et concernés par le rapport final de la PASS, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) mentionné(s) ci-dessus est inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la position selon laquelle les autorisations de mise sur le marché des produits concernés par ce rapport final PASS doivent être modifiées.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à inclure dans les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit (nouvelle mise **en évidence et en gras**, ~~texte supprimé barré~~)

- Rubrique 4.6

Grossesse

Traitement de l'épilepsie

- **Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse, sauf en l'absence d'alternative thérapeutique appropriée**
- **Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.4).**

Traitement du trouble bipolaire

- **Le valproate est contre-indiqué pendant la grossesse.**
- **Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.4).**

~~Le valproate est contre-indiqué dans le traitement des troubles bipolaires pendant la grossesse. Le valproate est contre-indiqué dans le traitement de l'épilepsie pendant la grossesse sauf s'il n'existe pas d'alternative appropriée au traitement de l'épilepsie. Le valproate est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, sauf si les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies (voir rubriques 4.3 et 4.4).~~

Annexe III

Conditions de l'autorisation de mise sur le marché

Modifications à apporter aux conditions de l'autorisation de mise sur le marché du/ des médicament(s) contenant le principe actif valproate concerné par le rapport final de la PASS non-interventionnelle

Le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché doit/doivent modifier les conditions suivantes (nouvelle mise **en évidence et en gras**, ~~texte supprimé barré~~)

Autres mesures de réduction du risque

- Dans le cadre du programme de prévention de la grossesse (PPP), les mesures éducationnelles suivantes concernant le valproate et les substances actives apparentées contenant des produits ont été approuvées conformément à la procédure d'arbitrage (Article 31) achevée en 2018 : Guide destiné aux professionnels de santé, brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants, formulaire annuel d'accord de soins (ARAF), carte patiente, pictogramme sur l'emballage extérieur. Les modifications suivantes des mesures d'éducation sont recommandées :

Brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants

Une version révisée des éléments clés de la brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants est approuvée par le PRAC. La version finale de cette brochure révisée doit être mise en place dans chaque État membre de l'UE en accord avec l'autorité nationale compétente.

Guide destiné aux professionnels de santé

Une nouvelle version révisée des éléments clés du guide destiné aux professionnels de santé est approuvée par le PRAC. La version finale du guide révisé pour les professionnels de santé doit être mise en place dans chaque État membre de l'UE avec l'autorité nationale compétente.

Il est recommandé de modifier les éléments clés du guide professionnel de santé pour corriger les incohérences avec le RCP approuvé dans la saisine de l'article 31 complétée en 2018 (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~) :

Éléments clés à traiter dans le guide destiné aux professionnels de santé

- Le guide destiné aux professionnels de santé doit refléter toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse (PPP) telles que décrites dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- Le rôle des différents professionnels de santé dans la mise en œuvre du PPP et du matériel éducatif destiné aux patients doit être précisé (comme décrit ci-dessous).
- Information sur les malformations congénitales et les troubles du développement, notamment la magnitude de ces risques chez les enfants exposés au valproate *in utero*.
- Le valproate ne **doit pas être** utilisé chez les enfants de sexe féminin, **sauf si les autres traitements ne sont pas efficaces ou ne sont pas** tolérés, et ~~seulement s'il n'existe pas d'autre traitement adapté.~~
- Recommandations pour les prescripteurs lorsque le valproate est prescrit aux enfants de sexe féminin, en particulier la nécessité de :
 - expliquer les risques de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux aux parents/soignants (et les enfants, selon leur âge)

- expliquer aux parents/soignants des filles l'importance de contacter le médecin spécialiste lorsqu'une fille traitée par valproate a ses premières règles
- réévaluer la nécessité d'un traitement par valproate au moins une fois par an et envisager des alternatives thérapeutiques chez les enfants de sexe féminin dès l'apparition des premières règles
- mettre tout en œuvre pour traiter les enfants de sexe féminin avant qu'elles n'atteignent l'âge adulte avec des alternatives thérapeutiques appropriées.
- Le valproate ne peut être instauré chez les filles et les femmes en âge de procréer que si les conditions du programme de prévention de la grossesse (comme indiqué dans le RCP) sont remplies.
- La nécessité d'expliquer clairement au patient/soignant les risques du valproate et les mesures additionnelles de réductions du risque (comme mentionné dans le PPP) pour réduire ces risques chez toutes les filles et femmes en âge de procréer utilisant le valproate afin de s'assurer que les informations sont bien comprises.
- La nécessité de compléter et signer le formulaire annuel d'accord de soins, à l'initiation et lors de chaque consultation annuelle par un médecin spécialiste.
- La nécessité de fournir le matériel éducatif destiné aux patientes : **filles et** femmes en âge de procréer utilisant du valproate.
- Recommandations sur les méthodes de contraception (conformément aux recommandations du RCP sur la contraception).
- Recommandations sur le changement ou l'arrêt du valproate.
- Recommandations sur la planification d'une grossesse.
- Recommandations si le valproate est le seul traitement adapté pour une patiente enceinte (ou qui envisage une grossesse).
- *{A convenir au niveau national :}*
 - < Un lien vers le site web dédié, indiquant aux femmes et aux filles en âge de procréer où trouver des informations supplémentaires sur l'utilisation du valproate.>

Informations clés à inclure pour le rôle des différents professionnels de santé dans le guide du professionnel de santé

- a. Le valproate doit être initié par un médecin spécialiste
- b. Le médecin prescripteur doit remettre la brochure d'information à la patiente.
- c. Le formulaire annuel d'accord de soins doit être utilisé par le médecin spécialiste à l'initiation du traitement par valproate et à chaque consultation annuelle pour le renouvellement du traitement.
- d. La carte patiente doit être remise par les pharmaciens.
- e. Facultatif pour les pays où le valproate peut être délivré à l'unité en pharmacie : Eviter de délivrer le valproate à l'unité et dans les situations où cela ne peut être évité, toujours fournir une copie de la notice, de la carte du patient et de la boîte si disponible.

Les détails supplémentaires concernant le rôle des professionnels de santé (incluant tous les professionnels de santé concernés tels que les médecins généralistes, les gynécologues, les

pédiatres, les sages-femmes, les pharmaciens, etc.) dans la mise en œuvre du PPP et du matériel éducationnel doivent être évalués au niveau national en tenant compte des différences dans les systèmes de soins de santé dans chaque État membre.

Formulaire annuel d'accord de soins (ARAF)

L'ARAF doit être complété et signé à l'initiation du traitement et lors de chaque consultation annuelle pour le renouvellement du traitement par un médecin spécialiste. La version de base approuvée par la saisine de l'article 31 conclue en 2018 reste valable.

Carte patiente

La carte patiente est fixée sur l'emballage extérieur pour vous rappeler qu'une discussion entre le pharmacien et la patiente doit être engagée au moment de la délivrance du produit. La version de base approuvée par la saisine de l'article 31 conclue en 2018 reste valable.

- Le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché devra(ont) distribuer des versions révisées du guide à destination des professionnels de santé, de la brochure d'information destinée aux filles et aux femmes en âge d'avoir des enfants traitées par les spécialités à base de valproate et de l'ARAF non révisé dans chaque Etat membre de l'UE, en accord avec l'autorité nationale compétente. Il est également recommandé d'inclure une lettre d'accompagnement avec ces documents afin de mettre en évidence la raison de la distribution de ces documents révisés.
- Afin de favoriser l'accès et la connaissance des MARR et du PPP du valproate et des substances actives apparentées dans chaque Etat membre de l'UE, les le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché doivent permettre un accès facile aux versions électroniques/ digitales dans la langue locale de l'Etat membre, avec ou sans code QR inclus dans le matériel d'emballage et/ou la notice, c'est-à-dire par recherche en ligne sur des pages internet fiables utilisées par les patients recherchant des informations sur les médicaments.

Plan de gestion du risque

De plus, le(s) titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché devra/devront soumettre une mise à jour du plan de gestion du risque (PGR) après finalisation de cette procédure PASS afin de traiter les points suivants :

- Une étude qualitative doit être incluse dans le PGR en tant que catégorie 3, afin d'explorer
 - les barrières et les raisons pour lesquelles certaines mesures faisant partie du PPP ne sont pas toujours suivies en pratique clinique ;
 - les moyens préférables pour les professionnels de santé et les patients de recevoir des informations sur le PPP.

Cette mise à jour du PGR doit être faite en conséquence dans le cadre d'une procédure séparée.

Annexe IV

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre du poste

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de septembre 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	30 octobre 2023
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	28 décembre 2023