

Anexo II

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización sujetas a condiciones y explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Conclusiones científicas y explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

El CMDh examinó las siguientes recomendaciones del PRAC con respecto a los medicamentos que contienen valproato y sustancias relacionadas:

1. - Recomendación del PRAC

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El PRAC realizó una revisión de la totalidad de los datos disponibles procedentes de los estudios preclínicos, los estudios farmacoepidemiológicos, las publicaciones científicas, las notificaciones espontáneas y los puntos de vista de expertos en los campos pertinentes (es decir, neurología, psiquiatría, neuropsiquiatría infantil, obstetricia, etc.), sobre la seguridad y eficacia de valproato y sustancias relacionadas en niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas. Además, en la recomendación se tuvieron en cuenta también los puntos de vista de las pacientes, familiares y cuidadores, así como las opiniones de los profesionales sanitarios, respecto a las implicaciones, la comprensión y la concienciación de los riesgos asociados a la exposición intrauterina a valproato.

La revisión confirma el riesgo teratogénico ya conocido asociado al uso de valproato en mujeres embarazadas. Los datos derivados de un metaanálisis (que incluía registros y estudios de cohortes) han demostrado que el 10,73 % de los hijos de mujeres epilépticas expuestos a valproato en monoterapia durante el embarazo sufren malformaciones congénitas (IC del 95 %: 8,16 -13,29)¹. Este es un riesgo de malformaciones mayores superior al de la población general, cuyo riesgo absoluto es del 2 % al 3 %. El riesgo depende de la dosis, pero no ha podido determinarse una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo. El riesgo parece ser mayor con valproato que con otros antiepilépticos.

Los datos disponibles muestran un aumento de la incidencia de malformaciones mayores y menores en niños nacidos de madres tratadas con valproato y sustancias relacionadas durante el embarazo. Los tipos más frecuentes de malformaciones son defectos del tubo neural, dismorfismo facial, labio leporino, fisura palatina, craneostenosis, anomalías congénitas cardíacas, renales y urogenitales, anomalías congénitas de las extremidades (incluyendo aplasia bilateral del radio) y diversas anomalías que afectan a distintos aparatos y sistemas corporales.

Los datos han demostrado que la exposición intrauterina a valproato puede tener efectos adversos sobre el desarrollo mental y físico del niño expuesto. El riesgo parece depender de la dosis, pero no ha podido determinarse a partir de los datos disponibles una dosis umbral por debajo de la cual no exista riesgo. El periodo gestacional exacto de riesgo para estos efectos es incierto y no puede excluirse la posibilidad de que dicho periodo abarque todo el embarazo. Los estudios con niños en edad preescolar expuestos a valproato en el útero muestran que del 30 % al 40 % experimentan retrasos del desarrollo psicomotor precoz, como hablar y caminar más tarde, menores aptitudes intelectuales, habilidades lingüísticas deficientes (para hablar y entender) y problemas de memoria^{2,3,4,5}.

¹Meador K, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

²Meador KJ, et al.; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³Bromley RL et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

El coeficiente intelectual (CI) de los niños en edad escolar (6 años) con antecedentes de exposición intrauterina a valproato es, por término medio, de 7 a 10 puntos inferior al de los niños expuestos a otros antiepilépticos. Aunque no puede excluirse el efecto de factores de confusión, existen pruebas en niños expuestos a valproato de que el riesgo de deficiencia intelectual podría ser independiente del CI materno⁶.

Los datos sobre las consecuencias a largo plazo son limitados.

Los datos disponibles indican que los niños expuestos a valproato en el útero tienen mayor riesgo de sufrir trastornos del espectro autista (aproximadamente 3 veces) y autismo infantil (aproximadamente 5 veces) en comparación con la población general del estudio. Algunos datos indican que los niños expuestos a valproato en el útero tienen mayor probabilidad de padecer síntomas de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)^{7,8,9}.

El PRAC señaló que valproato se considera un fármaco eficaz en el tratamiento de la epilepsia y de los episodios maníacos en el trastorno bipolar, enfermedades graves y potencialmente mortales si no se controlan adecuadamente. Teniendo en cuenta los datos clínicos y también los puntos de vista de expertos en los campos pertinentes, se llegó a la conclusión de que valproato debería seguir siendo una opción para las pacientes, pero que debería reservarse para situaciones en las que se han probado otras alternativas y no han dado resultado. Por tanto, el PRAC llegó a la conclusión de que el valproato y las sustancias relacionadas no deben utilizarse en niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas para el tratamiento de la epilepsia y de los episodios maníacos en el trastorno bipolar, a menos que las alternativas de tratamiento sean ineficaces o no se toleren.

El PRAC señaló que, en algunos Estados miembros, valproato está autorizado para prevenir las crisis de migraña. En vista de los riesgos que conlleva el uso de valproato durante el embarazo y teniendo en cuenta las alternativas terapéuticas para las crisis de migraña, el PRAC ha llegado a la conclusión de que la profilaxis de las crisis de migraña con valproato debe estar contraindicada durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces.

El PRAC señaló los problemas derivados de la falta de concienciación de las pacientes sobre los riesgos asociados a la exposición intrauterina a valproato. El PRAC estuvo de acuerdo en que una información adecuada dirigida a los profesionales sanitarios y a las pacientes es clave para garantizar la completa comprensión de los riesgos y que deben facilitarse los materiales adecuados para ello.

En este sentido, el PRAC recomendó modificar la información sobre el producto, incluyendo la modificación del texto para reflejar el conocimiento actual de los riesgos de trastornos evolutivos y anomalías congénitas y la comunicación directa a los profesionales sanitarios. Además, el PRAC recomendó facilitar materiales formativos para garantizar que los profesionales sanitarios y las pacientes estén informados de los riesgos asociados a valproato en las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil, así como de las medidas necesarias para minimizar el riesgo. Entre ellos, una guía para el médico y un folleto informativo para la paciente que garanticen la comprensión y concienciación sobre los riesgos por parte de los médicos y las pacientes.

⁴Thomas SV et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2234-40. ⁵Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):643-7.

⁵Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):643-7.

⁶Meador KJ et al; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-52.

⁷Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.

⁸Cohen MJ et al; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):308-15.

⁹Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240-246¹⁰ ICH. Directriz E11: Investigación clínica de medicamentos en la población pediátrica. Paso 4 actual, versión de julio de 2000.

El PRAC también impuso un estudio sobre la utilización del fármaco para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo y caracterizar con más exactitud los patrones de prescripción de valproato.

Motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen valproato y sustancias relacionadas.
- El PRAC ha tenido en cuenta todos los datos presentados en relación con la seguridad y eficacia en niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas tratadas con valproato y sustancias relacionadas. Esto incluye las respuestas de los titulares de las autorizaciones de comercialización, por escrito y en exposiciones orales, y las conclusiones del grupo asesor de expertos en neurología. Además, el PRAC ha tenido en cuenta los puntos de vista de las pacientes, familiares y cuidadores, así como las opiniones de los profesionales sanitarios, para la comprensión y la concienciación de los riesgos asociados a la exposición intrauterina a valproato.
- El PRAC ha tenido en cuenta que la exposición intrauterina a valproato y sustancias relacionadas se asocia a un aumento del riesgo de trastornos evolutivos en la descendencia. El PRAC ha confirmado también el riesgo conocido de anomalías congénitas.
- El PRAC ha llegado a la conclusión de que el valproato y las sustancias relacionadas no deben utilizarse en niñas, mujeres en edad fértil y mujeres embarazadas, a menos que las alternativas de tratamiento sean ineficaces o no se toleren, en las indicaciones siguientes:
 - Tratamiento de las crisis epilépticas generalizadas primarias, las crisis epilépticas generalizadas secundarias y las crisis epilépticas parciales;
 - Tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no se tolera. Puede considerarse la continuación del tratamiento después de un episodio maníaco en aquellas pacientes que hayan respondido a valproato para la manía aguda.
- El PRAC ha llegado a la conclusión de que el valproato y las sustancias relacionadas deben estar contraindicados en la profilaxis de las crisis de migraña durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.
- El PRAC ha recomendado realizar otros cambios en la información sobre el producto, como advertencias y precauciones e información actualizada sobre los riesgos relacionados con la exposición durante el embarazo, a fin de informar mejor a los profesionales sanitarios y a las mujeres.
- El PRAC ha llegado también a la conclusión de que son necesarias más medidas de minimización del riesgo, como la emisión de materiales formativos encaminados a mejorar la información a las pacientes y a los profesionales sanitarios sobre los riesgos, así como un estudio de utilización del fármaco para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo propuestas. Se acordaron los elementos centrales de la comunicación directa a los profesionales sanitarios, así como el calendario para su distribución.

Por consiguiente, el PRAC recomienda la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen valproato y sustancias relacionadas a los que se hace referencia en el anexo I, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el anexo III de la recomendación del PRAC.

En consecuencia, el Comité concluyó que la relación beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen valproato y sustancias relacionadas continúa siendo favorable, sujeta a las condiciones de las autorizaciones de comercialización y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en la información sobre el producto, si procede, y otras medidas de minimización del riesgo recomendadas.

2. - Explicación pormenorizada de las bases científicas de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CMDh estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales para la recomendación. Sin embargo, el CMDh puntualizó que el procedimiento de arbitraje se centró en los riesgos asociados a valproato y sustancias relacionadas en mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil; la relación beneficio/riesgo de valproato y sustancias relacionadas se evaluó solo en esta subpoblación y no en la población general de pacientes para todas las indicaciones.

El CMDh consideró que el plazo para la presentación del protocolo del estudio de utilización del fármaco debe ampliarse para permitir a los titulares de las autorizaciones de comercialización realizar un estudio posterior a la autorización conjunto (ver anexo IV). Además, el CMDh aclaró que el estudio debía realizarse en más de un Estado miembro.

El CMDh también propuso un nuevo plazo para la puesta en circulación de una DHPC, a fin de que llegue a los receptores pertinentes tan pronto como sea posible.

El CMDh incluyó una aclaración sobre la población afectada por las recomendaciones, ya que son también aplicables a las adolescentes (edades entre 12 y 16-18 años), de acuerdo con la clasificación por edades de la directriz E11 de la ICH para la población pediátrica¹⁰.

El CMDh incluyó, en el resumen de las características del producto, una aclaración sobre el uso de formulaciones de liberación prolongada para evitar concentraciones plasmáticas máximas altas.

El CMDh también consideró la necesidad de revisar la primera parte del prospecto por motivos de claridad. Las frases de advertencia previas sobre los riesgos asociados a valproato durante el embarazo se resumieron e incluyeron en un marco rectangular. De esta forma se sigue el formato utilizado en el resumen de las características del producto.

También se introdujeron modificaciones menores en el resto de la información sobre el producto, para mayor claridad.

Acuerdo del CMDh

El CMDh, tras estudiar la recomendación del PRAC del 9 de octubre de 2014 conforme al artículo 107 *duodecies*, apartados 1 y 2 de la Directiva 2001/83/CE, alcanzó un acuerdo sobre la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen valproato y sustancias relacionadas, cuyas secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el anexo III y de conformidad con las condiciones establecidas en el anexo IV.

El calendario para la aplicación del acuerdo se especifica en el anexo V.

¹⁰ ICH. Directriz E11: Investigación clínica de medicamentos en la población pediátrica. Paso 4 actual, versión de julio de 2000.