

## **ANEXO II**

### **CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO PRESENTADOS POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS A BASE DE ÁCIDO VALPROICO/VALPROATO (véase el anexo I)

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave que se caracteriza por episodios recurrentes de manía y depresión, y que, al ser una enfermedad afectiva recurrente, produce angustia y disfunción importantes, siendo una de las 30 principales causas de discapacidad en todo el mundo.

El tratamiento del trastorno bipolar incluye tanto la solución del episodio existente, como la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo en el futuro. Aunque la patogenia del trastorno bipolar no está clara, se sabe que los estabilizadores del estado de ánimo, como el valproato, pueden prevenir su reaparición.

Entre esos estabilizadores, el litio es el que se utiliza desde hace más tiempo, por lo que es una primera elección razonable. Sin embargo, recientemente se ha estimado que hasta el 40% de los pacientes con trastorno bipolar no responden o tienen una respuesta insuficiente a un tratamiento adecuado con litio. Existe además un riesgo considerable asociado al estrecho margen terapéutico de esta sustancia. Los anticonvulsivos se están convirtiendo cada vez más en una alternativa.

El valproato es una sustancia antiepiléptica bien conocida. En la mayoría de los Estados miembros de la UE, el valproato está también autorizado (como ácido valproico, valproato sódico o valproato semisódico) para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar (aprobado en 25 países europeos, en 21 de ellos, con una indicación de primera línea).

Los Países Bajos plantearon algunos problemas relativos al uso eficaz y seguro de los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato en el tratamiento agudo de los episodios maníacos y la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar. Se hizo hincapié en que, a pesar de que la indicación está aprobada en muchos Estados miembros, su eficacia sostenida tanto en la manía aguda como en la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo no había quedado demostrada claramente en ensayos clínicos diseñados conforme a los requisitos de la *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder* (CPMP/EWP/567/98).

#### 1. Eficacia

##### 1.1 Manía

Para justificar la indicación bipolar, los TAC presentaron algunos estudios ya publicados. Los datos que demostraban la eficacia del valproato en el tratamiento del trastorno bipolar se obtuvieron de 16 ensayos clínicos aleatorizados, comparativos, abiertos o doble ciego.

En esos estudios participaron unos 2.500 pacientes, de los cuales más de 1.400 recibieron valproato. Por tanto, constituye uno de los conjuntos más grandes de datos de ensayos clínicos relacionados con el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Además, el valproato se ha utilizado como tratamiento activo de referencia en muchos estudios en fase III de antipsicóticos atípicos para el tratamiento y la prevención de la manía.

Basándose en las referencias bibliográficas presentadas, se puede concluir que hay pruebas de la eficacia del valproato en el tratamiento agudo de los episodios maníacos, según se ha demostrado en estudios controlados con placebo de tres semanas de duración. Se ha constatado también que el efecto se mantiene durante el tratamiento de episodios maníacos agudos (hasta 12 semanas), si bien los dos

estudios de 12 semanas realizados no incluyeron un grupo placebo, lo que supone una deficiencia. En otras palabras, *los estudios realizados han demostrado la eficacia del valproato en el tratamiento de la manía aguda durante 21 días, pero los datos que demuestran que el efecto se mantiene durante las 12 semanas de tratamiento no se consideran completos.*

Según la recomendación del CHMP para medicamentos que contienen Valproato, la indicación deberá adaptarse según se indica a continuación debido a las limitaciones y deficiencias de los datos obtenidos en los ensayos clínicos, dado que el análisis se basó en estudios clínicos relativamente antiguos.

*«Tratamiento de episodios maniacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no es tolerado. Puede considerarse la continuación del tratamiento después de un episodio maníaco en aquellos pacientes que hayan respondido a valproato para la manía aguda.»*

## **1.2 Prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo**

En cuanto a la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo, los datos que demuestran la eficacia del valproato proceden principalmente de dos estudios doble ciego con un período de mantenimiento de 52 semanas y 20 meses de duración, respectivamente (Bowden y cols., 2000 y Calabrese y cols., 2005).

Mientras que el estudio de Bowden controlado con litio y con placebo no logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa en el criterio de valoración principal (tiempo transcurrido hasta la reaparición de un episodio de alteración del estado de ánimo), los pacientes tratados con valproato obtuvieron mejores resultados en algunos criterios de valoración secundarios que los tratados con litio o placebo. Después de 12 meses de tratamiento tras un episodio maníaco inicial, el 41% de los pacientes tratados con valproato seguían en remisión, frente al 24% en el grupo de litio y el 13% de los pacientes del grupo que recibió placebo. Se realizaron análisis a posteriori del estudio extenso de Bowden. Mientras que en el análisis original no hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta la reaparición de un episodio de alteración del estado de ánimo o un episodio depresivo, respectivamente, entre los tres grupos de tratamiento, en los análisis realizados a posteriori sí se demostró que los pacientes tratados con valproato abandonaban el estudio con una frecuencia significativamente menor que los pacientes tratados con placebo como consecuencia de un episodio de alteración del estado de ánimo; en cambio, la diferencia respectiva no fue estadísticamente significativa en comparación con los pacientes tratados con litio.

En el estudio de dos grupos realizado por Calabrese y cols. (2005), los pacientes del grupo de valproato obtuvieron mejores resultados en algunos parámetros de la eficacia que los del grupo tratado con litio (sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas), si bien un número significativamente mayor de pacientes del grupo de litio presentaron diversos efectos adversos (temblor, poliuria, polidipsia) en comparación con el grupo de valproato. Podría criticarse que este último estudio no se controló con placebo; sin embargo, el uso de litio en el trastorno bipolar, especialmente para la prevención de recidivas, es la práctica clínica habitual.

Se puede concluir que la prevención de episodios recurrentes de manía no ha quedado demostrada. Los dos estudios de prevención de recidivas tuvieron una duración suficiente e incluyeron un comparador activo, conforme a las exigencias de las directrices europeas. Sin embargo, uno de los estudios no incluyó un grupo de placebo, lo que constituye una deficiencia que pone en duda la validez de los resultados. Además, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo transcurrido hasta producirse un episodio recurrente de episodios maníacos. En consecuencia, la pruebas de la eficacia del valproato en la prevención de los episodios de alteración del estado de ánimo no son totalmente convincentes sobre la base de los estudios clínicos realizados.

### **1.3 Formas químicas y formulaciones del valproato**

Tras considerar los datos presentados, no se puede concluir que la eficacia del valproato en la indicación propuesta dependa de la forma química o la formulación. Además, conforme a la práctica clínica y a las recomendaciones posológicas, la dosis diaria debe ajustarse en cada caso a la respuesta clínica dentro del intervalo de dosis establecido y se recomienda utilizar la dosis mínima eficaz para la prevención de recidivas en el trastorno bipolar. En teoría, las formulaciones de liberación lenta podrían ser ventajosas para el cumplimiento terapéutico y también para evitar concentraciones plasmáticas muy altas, que suelen acompañarse de efectos adversos.

## **2 Seguridad**

### **2.1. Perfil general de seguridad**

Los estudios disponibles sobre el uso del valproato en el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar han demostrado que el fármaco se tolera generalmente bien y no revelaron ningún problema de seguridad inesperado. El perfil de seguridad del valproato está bien caracterizado tras cuarenta años de experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Los principales problemas de seguridad potencialmente graves están relacionados con la disfunción hepática y la pancreatitis. No se han identificado señales inesperadas en los informes de farmacovigilancia. Los estudios especializados han demostrado que el valproato puede utilizarse con seguridad en combinación con fármacos antipsicóticos. Además, no se ha planteado ningún problema de seguridad específico en los estudios que han utilizado antidepresivos concomitantes en pacientes con enfermedad bipolar.

#### *Acontecimientos adversos*

Una vez evaluada la bibliografía presentada y teniendo en cuenta la experiencia posterior a la comercialización, se propone la adición de «náuseas», «sedación» y «trastornos extrapiramidales» en la sección 4.8 Reacciones adversas del RCP. Los TAC deben consultar en sus respectivas bases de datos de seguridad y añadir la frecuencia correspondiente de aparición de estos acontecimientos adversos adicionales.

#### *Embarazo*

Tras la exposición intrauterina al valproato, se ha identificado un riesgo teratogénico asociado al uso de valproato en mujeres embarazadas, incluido un posible retraso del desarrollo intelectual. Por consiguiente, las mujeres que estén embarazadas o pretendan quedarse embarazadas no deben usar valproato para el tratamiento de los episodios maníacos, a menos que otras alternativas más seguras no resulten eficaces o no sean toleradas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

#### *Ideaciones y comportamiento suicidas*

En 2008, tras considerar los resultados del metaanálisis realizado por la FDA estadounidense de los datos de ensayos clínicos con antiepilépticos, así como los informes espontáneos y los casos publicados en la literatura científica, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia llegó a la conclusión de que todos los fármacos antiepilépticos comportan un pequeño riesgo de ideaciones y comportamiento suicidas. Basándose en las pruebas presentadas al PhVWP, se acordó que debían modificarse los RCP de todos los antiepilépticos autorizados en la Unión Europea con la adición de una advertencia sobre las ideaciones y comportamiento suicidas.

## 2.2 Plan de Gestión de Riesgos

Se comentó con los TAC la necesidad de un plan de gestión de riesgos. Teniendo en cuenta que los medicamentos que contienen valproato pueden estar o no autorizados para la indicación del trastorno bipolar en los diferentes Estados miembros de la UE, el CHMP acordó lo siguiente:

El TAC de los productos autorizados que contienen ácido valproico/valproato que solicite una nueva indicación deberá presentar un Plan de Gestión del Riesgo a las autoridades nacionales competentes de los respectivos Estados miembros. *El contenido, objetivos y aplicación del RMP deberán ser debatido entre el TAC y la autoridad nacional.*

## 3 Revisión

Varios TAC presentaron una nota escrita a la Agencia Europea de Medicamentos el 27 de febrero de 2010 para solicitar una revisión del Dictamen. Los motivos detallados para la solicitud de revisión fueron presentados a la Agencia el 13 de abril de 2010.

Los motivos para la revisión se refieren principalmente a su puesta en práctica, más que a motivos específicos. Todos los TAC manifestaron su acuerdo con las modificaciones generales al RCP recomendadas, entendiéndose que los cambios relativos a la indicación para el trastorno bipolar son pertinentes para los TAC que soliciten una indicación nueva o modificada. Basándose en el perfil de seguridad bien conocido para el valproato, los TAC no están de acuerdo con la obligación de presentar el Plan de Gestión del Riesgo. Por otra parte, los TAC se refieren al hecho de que los jarabes y las soluciones orales también han sido aprobadas para el trastorno bipolar en algunos Estados miembros.

Tras examinar los motivos detallados de revisión facilitados por escrito por el TAC, el CHMP está de acuerdo en que las modificaciones relativas a la indicación en los trastornos bipolares son pertinentes para aquellos Titulares de Autorización de Comercialización que soliciten una indicación nueva o modificada, según proceda. Por otra parte, al solicitar la nueva indicación los TAC deberán presentar un Plan de Gestión del Riesgo a las autoridades nacionales competentes para su evaluación, según proceda. El CHMP aprobó que las recomendaciones sean aplicables a todas las formulaciones de uso oral.

Las conclusiones científicas del Dictamen del CHMP de 17 de diciembre de 2009 se revisaron en consonancia con lo anterior.

## MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y EL PROSPECTO

Considerando que

- el Comité ha examinado el arbitraje iniciado por los Países Bajos conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato;
- el Comité evaluó los motivos de reexamen presentados por un grupo de TAC respecto a los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato el 13 de abril de 2010, así como el debate científico celebrado en el Comité;
- que el Comité ha examinado todos los datos disponibles presentados sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato en relación con el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar, así como para la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo;

- que el Comité ha llegado a la conclusión de que los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato presentan una relación favorable entre beneficio y riesgo en la propuesta de modificación de la indicación *«tratamiento de episodios maniacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no es tolerado. Puede evaluarse la continuación del tratamiento después de un episodio maníaco en aquellos pacientes que hayan respondido al valproato para la manía aguda.»*
- que el Comité ha llegado a la conclusión de que la información del producto para medicamentos que contienen ácido valproico/valproato debe modificarse para incluir información sobre el tratamiento de episodios maniacos en el trastorno bipolar cuando el litio esté contraindicado o no es tolerado y que, por tanto, ha recomendado que se modifiquen las secciones pertinentes del Resumen de las Características del Producto y el Prospecto. Por otra parte, el CHMP evaluó el perfil de seguridad del ácido valproico/valproato en esta indicación y recomendó algunas modificaciones a la información del producto, en concreto el riesgo de ideaciones y comportamiento suicidas, el uso durante el embarazo y la inclusión de “nauseas”, “sedación” y “trastornos extrapiramidales” en la lista de reacciones adversas.

Por otra parte, al solicitar la nueva indicación, los TAC deberán presentar un Plan de Gestión del Riesgo a las autoridades nacionales competentes para su evaluación, según proceda.

En consecuencia, el CPMP ha recomendado el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que figuran en el Anexo I, con las modificaciones que se indican en el Anexo III en los Resúmenes de las Características del Producto y los prospectos y de conformidad con las condiciones establecidas en el Anexo IV.