

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) relativa al report finale dello studio post-autorizzativo di sicurezza (PASS), imposto e non interventistico, rappresentato da un'estensione di uno studio di utilizzazione del farmaco (*Drug Utilisation Study Extension*, DUS ext.) per valutare, mediante l'utilizzo di database, l'impatto delle misure di minimizzazione del rischio (*Risk Minimisation Measures*, RMMs) e del Programma di Prevenzione della Gravidanza (*Pregnancy Prevention Programme*, PPP) per i medicinali contenenti il principio attivo valproato nelle donne in età fertile (*Women of Childbearing Potential*, WCBP) in Europa e oggetto della relazione finale dello studio PASS, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

I risultati dell'estensione dello studio DUS hanno integrato gli esiti dell'indagine condotta tra gli operatori sanitari e i pazienti (valutata nell'ambito della procedura n. EMEA-H-N-PSR-J-0036), evidenziando che, nonostante la conoscenza dei rischi e delle condizioni di prescrizione, i medici continuano a riportare di prescrivere valproato a bambine/adolescenti di sesso femminile e a donne in età fertile, anche quando sono disponibili opzioni terapeutiche alternative o quando tali pazienti non utilizzano una contraccezione efficace.

Il PRAC ha ritenuto che, dal punto di vista regolatorio, le misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (*additional Risk Minimisation Measures*, aRMMs) attualmente in vigore siano aggiornate, complete, testate sugli utenti e adeguatamente adattate a tutti i gruppi rilevanti di operatori sanitari e ai pazienti. Pertanto, al momento, non è giustificato alcun aggiornamento delle aRMMs relative al valproato né della strategia complessiva di minimizzazione del rischio.

Inoltre, il PRAC ha sottolineato che sono necessari ulteriori interventi regolatori, oltre allo studio qualitativo di categoria 3 attualmente in corso e finalizzato a raccogliere elementi utili per comprendere le possibili ragioni e le barriere che ostacolano l'effettiva applicazione del Programma di Prevenzione della Gravidanza (PPP) per il valproato nella pratica clinica. I risultati di tale studio, inizialmente previsti per il terzo trimestre del 2026 e ora posticipati al quarto trimestre del 2027, sono necessari per rivalutare le attuali aRMMs e la strategia complessiva di minimizzazione del rischio associata al valproato.

È pertanto necessario un follow-up dell'estensione dello studio DUS, almeno fino al terzo/quarto trimestre del 2024 o idealmente, fino al 2025, in funzione della fattibilità dello studio e della scadenza prevista per la presentazione dei risultati finali, al fine di consentire una valutazione tempestiva prima della disponibilità dei risultati dello studio qualitativo di categoria 3 o in parallelo ad essi. Dovranno inoltre essere fornite analisi di trend per monitorare l'evoluzione nel tempo degli indicatori osservati rispetto al periodo precedente all'implementazione delle misure valutate nell'attuale estensione dello studio DUS.

Considerate le limitazioni relative alla misurazione dell'aderenza al PPP, il PRAC ha concordato che il follow-up dell'attuale estensione dello studio DUS (anch'esso uno studio di categoria 3) possa concentrarsi principalmente sui modelli di utilizzo del valproato nelle donne in età fertile e sull'analisi delle gravidanze esposte. Inoltre, il PRAC ha richiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di proporre un'estensione dello studio DUS che consenta il monitoraggio continuo dell'efficacia del PPP, con particolare attenzione ai modelli di utilizzo nelle donne in età fertile e ai tassi di incidenza (*Incidence Rates*, IRs) delle gravidanze esposte al valproato. Tale studio PASS dovrebbe essere pianificato su un periodo più lungo, al fine di consentire un monitoraggio continuativo dell'efficacia del PPP e di fornire dati periodici sugli outcome più importanti del programma stesso. Per quanto riguarda gli obiettivi/endpoint relativi al monitoraggio dell'aderenza agli elementi del PPP, il PRAC ha indicato la necessità di limitarli o ridefinirli nei soli Paesi e per gli elementi che possano essere misurati in modo affidabile, concentrandosi sui modelli di utilizzo nelle donne in età fertile, sui tassi di incidenza delle gravidanze esposte al valproato e sugli elementi chiave del PPP, al fine di:

- Descrivere l'utilizzo del valproato nelle donne in età fertile per paese, indicazione terapeutica e tipologia di utilizzatrice.
- Fornire la proporzione di donne in età fertile con precedente utilizzo di medicinali, per paese, indicazione terapeutica e tipologia di utilizzatrice.
- Fornire i tassi di incidenza delle gravidanze esposte al valproato (incluse le donne che iniziano il trattamento con valproato durante la gravidanza), per Paese, indicazione terapeutica e tipologia di utilizzatrice (prevalente e incidente). Dovranno inoltre essere riportate le proporzioni di donne che continuano o interrompono il trattamento con valproato durante la gravidanza.
- Fornire le caratteristiche delle gravidanze esposte (caratteristiche demografiche, indicazione terapeutica [epilessia, disturbo bipolare, altre indicazioni], utilizzo di trattamenti precedenti per le indicazioni del valproato prima dell'inizio della terapia con valproato) nei Paesi in cui sia disponibile un numero sufficiente di gravidanze esposte per l'analisi.

Il protocollo dell'estensione dello studio DUS di categoria 3 dovrà essere inviato per la valutazione del PRAC entro sei mesi dal completamento della presente procedura. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovranno prendere in considerazione e includere ulteriori Stati Membri dell'Unione Europea nello studio, al fine di fornire una panoramica più rappresentativa dei tassi di incidenza delle gravidanze esposte al valproato nei diversi Paesi dell'UE. Al contrario, i dati provenienti dal Regno Unito potrebbero non essere necessari, in quanto si tratta di una giurisdizione esterna all'Unione Europea e nella quale è stato implementato un diverso tipo di misura di minimizzazione del rischio. L'adozione di un protocollo di studio a lungo termine sarebbe inoltre utile per garantire un monitoraggio mirato e continuativo, senza la necessità di richiedere ripetutamente l'approvazione dei protocolli da parte dei Comitati Etici.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche formulate dal PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative ai risultati dello studio riguardante i medicinali contenenti il principio attivo valproato e interessati dalla relazione finale dello studio PASS, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali sopra menzionati sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh conclude pertanto che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti interessati dalla presente relazione finale dello studio PASS debbano essere oggetto di variazione.

Allegato II

Condizioni dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio

Modifiche da apportare alle condizioni dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti il principio attivo valproato interessati dal rapporto finale dello studio PASS imposto non interventistico.

Il titolare dell'autorizzazione in commercio deve eliminare le seguenti condizioni (nuovo testo sottolineato e in grassetto, testo cancellato ~~barrato~~).

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali con sostanze correlate al valproato devono condurre uno studio di utilizzo del medicinale (Drug Utilisation Study, DUS) per valutare l'efficacia delle nuove misure di minimizzazione del rischio e caratterizzare ulteriormente le modalità di prescrizione del valproato. I titolari AIC sono incoraggiati a estendere lo studio di utilizzo del medicinale (DUS) già in corso. Protocollo deve essere presentato conformemente all'articolo 107n (1) della Direttiva 2001/83/CE: Il primo rapporto intermedio deve essere presentato al PRAC: Successivamente, ulteriori rapporti intermedi devono essere presentati al PRAC ogni 6 mesi per i primi 2 anni Il rapporto finale dello studio deve essere presentato al PRAC:	Entro 12 mesi dal parere del CMDh/decisione della commissione. Entro 12 mesi dall'approvazione del protocollo di studio. Entro 48 mesi dall'approvazione del protocollo di studio
---	---

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di luglio 2026
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	7 settembre 2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	5 novembre 2026