



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 Agosto 2010
EMA/809287/2009 Rev.
EMA/H/A-31/1163
EMA/H/A-6(12)/1147

Domande e risposte concernenti il riesame dei medicinali contenenti valproato destinati al trattamento dei pazienti con disturbo bipolare

L'Agenzia europea per i medicinali ha completato un riesame delle caratteristiche di sicurezza ed efficacia di valproato nel trattamento degli episodi maniacali del disturbo bipolare. Il comitato per i medicinali per uso umano dell'EMA (CHMP) ha concluso che il beneficio apportato da valproato in questa affezione è superiore ai potenziali rischi della terapia, e che tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio relative ai medicinali contenenti valproato in tutta Europa dovranno essere modificate al fine di includere il trattamento degli episodi maniacali del disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato.

Il riesame è stato condotto nel quadro di una procedura di deferimento ex "articolo 31"¹.

Che cos'è valproato?

Valproato è un sale (sodio o semisodico) dell'acido valproico, un medicinale antiepilettico che può essere utilizzato anche nei pazienti affetti da disturbo bipolare. Il disturbo bipolare è una malattia mentale che alterna periodi di umore elevato (mania) alla depressione. Il modo esatto con cui agisce l'acido valproico non è completamente chiarito, ma è nota la sua capacità di aumentare l'attività del neurotrasmettitore acido gamma-ammino butirrico (GABA), aumentando la quantità di GABA disponibile negli spazi tra le cellule nervose. I neurotrasmettitori sono sostanze chimiche che consentono alle cellule nervose di comunicare tra di loro. Un aumento di GABA nel cervello è legato alla stabilizzazione dell'umore, e questo aiuta a controllare gli episodi maniacali (umore estremamente elevato) associati al disturbo bipolare.

I medicinali contenenti valproato sono disponibili dalla seconda metà del 1960. Sono commercializzati in tutti gli Stati membri dell'Unione europea (UE) con denominazioni commerciali diverse, tra cui: Depakine/Deprakine, Depakote e Epilim, e come farmaci generici.

¹ Articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, deferimento per interesse della Comunità.



Perché l'impiego di valproato nel disturbo bipolare è stato riesaminato?

Il 15 aprile 2008, l'azienda che commercializza Valproat Ratiopharm Chrono, un medicinale generico contenente Valproato impiegato come antiepilettico, ha chiesto all'agenzia tedesca per la regolamentazione dei medicinali di includere nelle indicazioni anche "il trattamento acuto degli episodi maniacali e la prevenzione delle recidive nei pazienti con disturbo bipolare". Tale estensione era in linea con il medicinale di riferimento su cui si basa il farmaco generico. Tuttavia, il 9 marzo 2009, l'agenzia olandese per la regolamentazione dei medicinali ha sollevato un'obiezione a questa modifica², ritenendo preoccupante la scarsità dei dati presentati a sostegno di tale impiego.

Il 16 aprile 2009, l'agenzia olandese ha sollevato inoltre preoccupazioni di carattere generale sull'efficacia e sulla sicurezza dell'acido valproico e di valproato in questa indicazione, evidenziando differenze tra gli Stati membri relativamente alle autorizzazioni all'immissione in commercio per questa indicazione. Pertanto l'agenzia ha chiesto al CHMP di effettuare una valutazione completa del rapporto beneficio/rischio dell'acido valproico e di valproato nel trattamento e nella prevenzione degli episodi maniacali del disturbo bipolare e di esprimere un parere riguardo all'eventuale necessità di modificare le autorizzazioni all'immissione in commercio relative ai medicinali contenenti valproato nell'ambito dell'UE.

Quali sono i dati riesaminati dal CHMP?

Il comitato ha esaminato le informazioni fornite dalle aziende che producono medicinali contenenti valproato al fine di sostenere l'uso di medicinali contenenti valproato nei disturbi bipolari. Tali informazioni includevano pubblicazioni riportanti i risultati di 16 studi clinici su valproato nel trattamento della mania acuta (da solo o in associazione) e nella prevenzione delle recidive di episodi di alterazione dell'umore nel disturbo bipolare.

Quali sono le conclusioni del CHMP?

Il CHMP ha osservato che questa indicazione è stata autorizzata in 25 Stati membri dell'Unione europea. Gli studi presentati contengono alcune prove che dimostrano che valproato è efficace nel trattamento di episodi maniacali acuti, come riscontrato nel corso di studi controllati verso placebo della durata di tre settimane. Il riscontro per l'uso di valproato nella terapia di mantenimento per la prevenzione degli episodi maniacali acuti è più limitato, in quanto non esiste un raffronto con il placebo. Nel complesso, i dati non sono sufficienti a sostenere l'impiego di valproato come trattamento di prima linea. Il CHMP ha raccomandato l'impiego di valproato per il trattamento degli episodi maniacali del disturbo bipolare nei pazienti che non possono assumere litio (un altro medicinale impiegato per i disturbi bipolari).

Sulla base della valutazione dei dati attualmente a disposizione e della discussione scientifica all'interno del comitato, il CHMP ha concluso che i benefici dei medicinali contenenti valproato per la gestione degli episodi maniacali del disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato continuano a superare i rischi, ed ha pertanto raccomandato che tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio di questi medicinali vengano modificate in modo da includere o modificare tale indicazione. Il comitato ha inoltre concluso che i dati presentati non giustificavano l'indicazione per la prevenzione delle recidive di episodi di alterazioni dell'umore.

² Questa obiezione è stata sollevata come deferimento ex articolo 6(12) del regolamento (CE) 1084/2003 e successive modifiche, deferimento su una variazione dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Tuttavia il proseguimento della terapia dopo l'episodio maniacale può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno risposto bene a valproato.

Questa modifica vale anche per i medicinali generici, incluso il Valproat Ratiopharm Chrono.

Poiché il disturbo bipolare si verifica principalmente nei pazienti adulti, la modifica non è applicabile alle formulazioni liquide di valproato destinate ai bambini.

La Commissione europea ha adottato una decisione il 26 Agosto 2010.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Relatore: | Dott.ssa Martina Weise (DE) |
| Correlatore: | Dott.ssa. Barbara van Zwieten-Boot (NL) |
| Data di inizio del deferimento: | 23 aprile 2009 |
| Risposte dell'azienda fornite il: | 3 agosto e 26 ottobre 2009 |
| Data del parere: | 17 dicembre 2009 |