

Allegato II

Conclusioni scientifiche, motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio soggetta a condizioni e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Conclusioni scientifiche e spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano (CMDh) ha preso in esame la raccomandazione del PRAC sotto riportata riguardante i medicinali contenenti valproato e sostanze correlate.

1. - Raccomandazione del PRAC

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha riesaminato tutti i dati disponibili provenienti da studi preclinici, studi farmacoepidemiologici, letteratura pubblicata e segnalazioni spontanee nonché i pareri degli esperti negli ambiti pertinenti (neurologia, psichiatria, neuropsichiatria infantile, ostetricia ecc.) in merito all'efficacia e alla sicurezza di valproato e sostanze correlate in bambine, donne in età fertile e donne in gravidanza. Nella raccomandazione si è tenuto conto inoltre delle opinioni di pazienti, familiari e personale di assistenza nonché del parere degli operatori sanitari riguardo alle implicazioni, alla comprensione e alla consapevolezza dei rischi associati all'esposizione a valproato in utero.

Il riesame conferma i già noti rischi teratogeni associati all'uso di valproato in donne in gravidanza. I dati derivati da una meta-analisi (comprendente registri e studi di coorte) hanno evidenziato che il 10,73% dei bambini nati da donne epilettiche esposte alla monoterapia con valproato durante la gravidanza soffre di malformazioni congenite (IC al 95%: 8,16-13,29)¹. Si tratta di un rischio di malformazioni maggiori superiore rispetto alla popolazione generale, per la quale il rischio è di circa il 2-3%. Il rischio è dipendente dalla dose, ma non è possibile stabilire una dose-soglia al di sotto della quale non sussistono rischi. L'incidenza del rischio sembra più elevata con valproato rispetto ad altri antiepilettici.

I dati disponibili dimostrano un aumento dell'incidenza di malformazioni minori e maggiori nei bambini nati da madri trattate con valproato e sostanze correlate durante la gravidanza. I tipi più comuni di malformazioni comprendono difetti del tubo neurale, dismorfismo facciale, labiopalatoschisi, craniostenosi, difetti cardiaci, renali e genitourinari, difetti degli arti (compresa aplasia bilaterale del radio) e anomalie multiple a carico di vari sistemi organici.

I dati hanno dimostrato che l'esposizione a valproato in utero può avere effetti avversi sullo sviluppo psicofisico dei bambini esposti. Il rischio sembra dipendere dalla dose, ma sulla base dei dati disponibili non è possibile stabilire una dose-soglia al di sotto della quale non sussistono rischi. L'esatto periodo gestazionale a rischio relativamente a questi effetti è incerto e non si può escludere la possibilità di un rischio per tutta la durata della gravidanza. Gli studi condotti in bambini di età prescolare esposti in utero a valproato dimostrano che fino al 30-40% di essi manifesta ritardi nel primo sviluppo, per esempio nell'iniziare a parlare e a camminare, ridotte capacità intellettive, scarse capacità di linguaggio (parola e comprensione) e problemi di memoria ^{2,3,4,5}.

¹ Meador 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.

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

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

⁴ Thomas SV et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007 Dec;48(12):2234-40.

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

Il quoziente d'intelligenza (QI) misurato nei bambini in età scolare (sei anni) con un'anamnesi di esposizione a valproato in utero era in media di 7-10 punti inferiore rispetto ai bambini esposti ad altri antiepilettici. Anche se non si può escludere il ruolo di fattori di confondimento, vi sono prove che nei bambini esposti a valproato il rischio di deficit intellettivo può essere indipendente dal QI materno⁶.

I dati sugli esiti a lungo termine sono limitati.

I dati disponibili evidenziano che i bambini esposti a valproato in utero presentano un aumento nel rischio di disturbi dello spettro autistico (di circa tre volte) e di autismo infantile (di circa cinque volte) rispetto alla popolazione di studio generale. Dati limitati suggeriscono che i bambini esposti a valproato in utero possono avere una maggiore probabilità di sviluppare sintomi di disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD)^{7,8,9}.

Il PRAC ha osservato che valproato è considerato un farmaco efficace nel trattamento dell'epilessia e degli episodi maniacali nel disturbo bipolare, affezioni cliniche gravi che potrebbero essere fatali se non adeguatamente controllate. Sulla base dei dati clinici e dei pareri degli esperti in materia, si è giunti alla conclusione che valproato debba rimanere un'opzione terapeutica per le pazienti, ma debba essere riservato a situazioni in cui siano stati tentati senza successo dei trattamenti alternativi. Pertanto, il PRAC ha concluso che valproato e sostanze correlate non debbano essere usati in bambine, donne in età fertile e donne in gravidanza per il trattamento dell'epilessia e degli episodi maniacali nel disturbo bipolare, a meno che i trattamenti alternativi siano inefficaci o non tollerati.

Il PRAC ha osservato che in alcuni Stati membri valproato è autorizzato per la prevenzione degli attacchi di emicrania. In considerazione dei rischi legati all'uso di valproato durante la gravidanza e delle alternative terapeutiche disponibili per il trattamento degli attacchi di emicrania acuti, il PRAC ha concluso che, nella profilassi degli attacchi di emicrania, valproato debba essere controindicato durante la gravidanza o nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci.

Il PRAC ha preso nota dei timori espressi dalle pazienti in merito alla mancata conoscenza dei rischi associati all'esposizione a valproato in utero, convenendo che informazioni mirate e adeguate, dirette agli operatori sanitari e alle pazienti, fossero essenziali per assicurare la piena comprensione dei rischi e che dovessero essere predisposti materiali adeguati.

A tale riguardo il PRAC ha raccomandato di apportare modifiche alle informazioni sul prodotto, tra cui il ricorso a una dicitura più incisiva, che rispecchi le conoscenze attuali sui rischi di disturbi dello sviluppo e di anomalie congenite, e alla comunicazione diretta con gli operatori sanitari (*Direct Healthcare Professional Communication*, DHPC) al fine di informarli in merito. Inoltre, il PRAC ha raccomandato di predisporre anche materiali didattici al fine di garantire che gli operatori sanitari e le pazienti siano informati dei rischi associati a valproato nelle donne in gravidanza e nelle donne in età fertile nonché delle misure necessarie per minimizzare tali rischi. Tali misure comprendono una guida per i medici che prescrivono il medicinale, un opuscolo per le pazienti e informazioni che assicurino la comprensione e la conoscenza dei rischi da parte dei medici che prescrivono il medicinale e delle pazienti.

Il PRAC ha altresì imposto uno studio sull'utilizzazione del farmaco, per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio e per caratterizzare ulteriormente i modelli di prescrizione per valproato.

⁶ Meador 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.

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

⁸ Cohen 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.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011; 22(2):240-246

Motivi della variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Considerato quanto segue:

- Il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti valproato e sostanze correlate.
- Il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati presentati in merito alla sicurezza e all'efficacia in bambine, donne in età fertile e donne in gravidanza trattate con valproato e sostanze correlate. Questi dati comprendevano le risposte presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per iscritto e tramite spiegazioni verbali, così come il responso del gruppo consultivo scientifico su questioni neurologiche. Il PRAC ha considerato inoltre le opinioni di pazienti, familiari e persone di assistenza nonché i pareri degli operatori sanitari in merito alla comprensione e la consapevolezza dei rischi associati all'esposizione a valproato in utero.
- Il PRAC ha ritenuto che l'esposizione intrauterina a valproato e sostanze correlate sia associata a un aumento del rischio di disturbi dello sviluppo nella prole, confermando inoltre il rischio noto di anomalie congenite.
- Il PRAC ha concluso che valproato e sostanze correlate non debbano essere usati in bambine, donne in età fertile e donne in gravidanza, a meno che i trattamenti alternativi siano inefficaci o non tollerati, nelle indicazioni seguenti:
 - trattamento di crisi epilettiche generalizzate primarie, crisi epilettiche generalizzate secondarie e crisi epilettiche parziali;
 - trattamento di episodi maniacali nel disturbo bipolare, quando il litio è controindicato o non tollerato. Il proseguimento della terapia dopo l'episodio maniacale può essere preso in considerazione in pazienti che hanno risposto a valproato per la mania acuta.
- Il PRAC ha concluso che valproato e sostanze correlate debbano essere controindicati nella profilassi degli attacchi di emicrania durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano metodi contraccettivi efficaci.
- Il PRAC ha raccomandato ulteriori modifiche alle informazioni sul prodotto relativamente ad avvertenze e precauzioni nonché l'aggiornamento dei dati sui rischi correlati all'esposizione durante la gravidanza, al fine di informare più adeguatamente gli operatori sanitari e le donne.
- Il comitato ha concluso inoltre che vi è la necessità di ulteriori misure di minimizzazione del rischio, per esempio sotto forma di materiali didattici finalizzati a informare meglio pazienti e operatori sanitari in merito ai rischi e di uno studio sull'utilizzazione del medicinale per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio proposte. Sono stati concordati gli elementi essenziali di una comunicazione diretta agli operatori sanitari, unitamente alla tempistica della relativa distribuzione.

Pertanto, il PRAC raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti valproato e sostanze correlate di cui all'allegato I, per i quali i paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono indicati nell'allegato III della raccomandazione del PRAC.

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti valproato e sostanze correlate rimane favorevole, fatte salve le condizioni delle autorizzazioni all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto, ove pertinenti, e delle altre misure di minimizzazione del rischio raccomandate.

2. - Spiegazione dettagliata in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CMDh ha concordato in merito alle conclusioni scientifiche generali e ai motivi della raccomandazione, sottolineando tuttavia che la procedura di deferimento era incentrata sui rischi associati a valproato e sostanze correlate in donne in gravidanza e in donne in età fertile; il rapporto rischi/benefici di valproato e sostanze correlate è stato valutato solo in questa sottopopolazione e non nella popolazione generale di pazienti per tutte le indicazioni.

Il CMDh ha ritenuto che la tempistica per la presentazione del protocollo dello studio sull'utilizzazione del medicinale dovesse essere prolungata, al fine di consentire ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di eseguire uno studio post-autorizzazione congiunto (vedere allegato IV). Inoltre, il CMDh ha specificato che lo studio dovrà essere condotto in più di uno Stato membro.

Il CMDh ha proposto inoltre una nuova tempistica per la diffusione della comunicazione diretta agli operatori sanitari, al fine di farla pervenire ai destinatari pertinenti non appena possibile.

Il CMDh ha incluso un chiarimento riguardo alla popolazione interessata dalle raccomandazioni, poiché esse valgono anche per le adolescenti (di età compresa tra 12 e 16-18 anni), secondo la classificazione per età della popolazione pediatrica di cui alla linea guida E11 della Conferenza internazionale sull'armonizzazione (CIA)¹⁰.

Il CMDh ha inserito nel riassunto delle caratteristiche del prodotto un chiarimento sull'uso della formulazione a rilascio prolungato, per evitare picchi di concentrazione plasmatica elevati.

Il CMDh ha ritenuto inoltre che vi fosse la necessità di rivedere la prima parte del foglio illustrativo per motivi di chiarezza. Le precedenti avvertenze riguardo ai rischi associati a valproato durante la gravidanza sono state riassunte e inserite in un riquadro, conformemente al formato utilizzato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Modifiche redazionali di lieve entità sono state introdotte nel resto delle informazioni sul prodotto per una maggiore chiarezza.

Accordo del CMDh

Il CMDh, vista la raccomandazione del PRAC del 9 ottobre 2014 ai sensi dell'articolo 107 *duodecies*, paragrafi 1 e 2, della direttiva 2001/83/CE, ha concordato in merito alla variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti valproato e sostanze correlate, per i quali i paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono riportati nell'allegato III e fatte salve le condizioni di cui all'allegato IV.

La tempistica per l'attuazione dell'accordo è riportata nell'allegato V.

¹⁰ ICH. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (Indagine clinica sui medicinali nella popolazione pediatrica) E11. Fase attuale 4, versione del luglio 2000.