

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI PRESENTATI
DALL'AGENZIA EUROPEA PER I MEDICINALI**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI ACIDO VALPROICO/VALPROATO (cfr. allegato I)

Il disturbo bipolare è un disturbo mentale grave caratterizzato da episodi di mania ed episodi depressivi ricorrenti. È una patologia recidivante della sfera affettiva che produce sofferenze e disfunzioni significative, e rientra fra le prime 30 cause di invalidità nel mondo.

Il trattamento del disturbo bipolare include la gestione dell'episodio di alterazione dell'umore in atto e la prevenzione delle recidine di episodi successivi. Sebbene l'eziologia del disturbo bipolare non sia chiara, è noto che gli stabilizzatori dell'umore come valproato possono prevenire l'insorgenza.

Fra gli stabilizzatori dell'umore, il litio è un farmaco di prima scelta ragionevole in virtù dei suoi abbondanti dati storici. Tuttavia, si è stabilito di recente che la risposta dei pazienti con disturbo bipolare alla terapia a base di litio è assente o inadeguata nel 40% dei casi. Inoltre esiste un considerevole rischio dovuto alla ristretta finestra terapeutica della sostanza. Sempre più spesso, in alternativa si ricorre alla somministrazione di anticonvulsivi.

Valproato è una sostanza antiepilettica ben nota. Nella maggior parte degli Stati membri dell'Unione europea, valproato è anche approvato (come acido valproico, valproato di sodio, valproato semisodico) per il trattamenti di pazienti affetti da disturbo bipolare (approvato in 25 paesi europei, indicato come farmaco di prima linea in 21 paesi).

I Paesi Bassi hanno sollevato preoccupazioni riguardanti l'efficacia e la sicurezza di impiego dei medicinali contenenti acido valproico/valproato nel trattamento degli episodi di mania acuti e nella prevenzione delle recidine di episodi di alterazione dell'umore in pazienti affetti da disturbo bipolare. È stato evidenziato che, nonostante l'indicazione esista in molti Stati membri, la supposta efficacia negli episodi di mania acuti e nella prevenzione delle recidine di episodi di alterazione dell'umore non è stata dimostrata chiaramente nell'ambito di studi clinici ben concepiti e conformi ai requisiti del documento CPMP Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder (CPMP/EWP/567/98).

1. Efficacia

1.1 Mania

Per sostenere l'indicazione relativa al disturbo bipolare il MAH ha presentato diversi studi oggetto di pubblicazione. L'evidenza dell'efficacia di valproato nel trattamento del disturbo bipolare è attestata in sedici studi clinici randomizzati comparativi in doppio cieco o in aperto.

Questi studi hanno incluso 2 500 pazienti, dei quali 1 400 trattati con valproato. Si tratta dunque di una delle più grandi quantità di dati raccolti nell'ambito di studi clinici in merito alla farmacoterapia del disturbo bipolare. Inoltre, valproato è stato impiegato come trattamento di confronto in molti studi di fase III sui farmaci antipsicotici atipici per la cura e la prevenzione della mania.

In base ai riferimenti di letteratura forniti si può concludere che esistono prove dell'efficacia di valproato nel trattamento acuto dell'episodio di mania, come dimostrato nel corso di studi controllati con placebo della durata di tre settimane. Esistono anche prove in merito al mantenimento dell'effetto nel trattamento dell'episodio di mania acuto (fino a 12 settimane), sebbene gli studi di 12 settimane siano ritenuti lacunosi in quanto privi del braccio placebo. In altri termini, gli studi condotti dimostrano l'efficacia di valproato nel trattamento della mania acuta per un periodo di 21 giorni, ma

l'evidenza relativa al mantenimento dell'effetto fino a 12 settimane dal trattamento non si considera completa.

Secondo la raccomandazione del CHMP sui medicinali contenenti valproato, l'indicazione deve essere adattata come segue in ragione dei limiti e delle lacune dei dati provenienti dagli studi clinici, in quanto l'analisi si è basata su studi clinici non recenti:

“Trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. Il proseguimento della terapia dopo l'episodio di mania può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno risposto a valproato per la mania acuta”.

1.2 Prevenzione delle recidive degli episodi di alterazione dell'umore

Per quanto concerne la prevenzione delle recidive degli episodi di alterazione dell'umore, la prova dell'efficacia di valproato si basa principalmente su due studi clinici in doppio cieco con un periodo di mantenimento di 52 settimane e una durata di 20 mesi rispettivamente ((Bowden *et al.*, 2000 e Calabrese *et al.*, 2005)).

Mentre lo studio Bowden, controllato con litio e con placebo, non è riuscito a dimostrare una differenza statisticamente significativa rispetto al criterio di outcome primario (tempo alla recidiva di qualsiasi episodio di alterazione dell'umore), i pazienti trattati con valproato hanno mostrato esiti migliori per diverse misure di outcome secondario rispetto a quelli trattati con litio o con placebo. Dopo 12 mesi di terapia a seguito di un episodio di mania, il 41% dei pazienti trattati con valproato si trovava ancora in fase di remissione, rispetto al 24% dei pazienti nel gruppo litio e al 13% di quelli nel gruppo placebo. Sull'ampio studio Bowden sono state eseguite analisi a posteriori. Mentre nell'analisi iniziale il tempo alla recidiva di un episodio di alterazione dell'umore o di un episodio depressivo non presentava differenze significative nei tre gruppi di trattamento, le analisi a posteriori hanno dimostrato che i pazienti trattati con valproato presentavano ricadute molto meno frequenti rispetto ai pazienti trattati con placebo per un episodio di alterazione dell'umore, mentre la differenza non era statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con litio.

Nello studio a due bracci svolto da Calabrese e collaboratori (2005), i pazienti nel gruppo valproato hanno dato esiti migliori per diversi parametri di efficacia rispetto al gruppo litio (senza significatività statistica). In ogni caso, i pazienti del gruppo litio hanno sperimentato diversi effetti avversi (tremore, poliuria, polidipsia) in misura molto maggiore di quelli del gruppo valproato. Si potrebbe obiettare che l'ultimo studio non era controllato con placebo. Tuttavia, l'impiego del litio nel disturbo bipolare, in particolare per la prevenzione delle recidive, rappresenta lo standard terapeutico affermato.

In conclusione, la prevenzione delle recidive di episodi di mania non è stata dimostrata. I due studi sulla prevenzione delle recidive hanno durata sufficiente e presentano un trattamento di confronto attivo come richiesto dalle linee guida europee. Tuttavia, la mancanza di un breve braccio placebo in uno dei due studi viene considerata una lacuna che mette in dubbio la validità dei risultati. Inoltre, il tempo alla recidiva degli episodi di mania non ha mostrato differenze statisticamente significative. Sulla base degli studi clinici condotti, la prova di efficacia di valproato nella prevenzione degli episodi di alterazione dell'umore non è pertanto del tutto convincente.

1.3 Forme e formulazioni farmaceutiche di valproato

In base ai dati presentati non è possibile concludere che l'efficacia di valproato nell'indicazione oggetto della richiesta dipenda dalla forma o dalla formulazione farmaceutica. Inoltre, in base alla pratica clinica e alle raccomandazioni sul dosaggio, la dose giornaliera deve essere adattata per ogni singolo paziente in base alla risposta clinica entro un intervallo posologico specifico, e per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare si dovrebbe somministrare la dose minima efficace. In via teorica, le formulazioni a lento rilascio potrebbero risultare vantaggiose dal punto di vista del rispetto del regime terapeutico e anche per evitare picchi plasmatici elevati, spesso associati a eventi avversi.

2 Sicurezza

2.1. Sicurezza generale

Gli studi disponibili sull'impiego di valproato nei pazienti con disturbo bipolare hanno dimostrato che il farmaco era generalmente ben tollerato e non ha evidenziato problemi di sicurezza inattesi. Il profilo di sicurezza di valproato è ben caratterizzato da quarant'anni di esperienza nel trattamento dell'epilessia. Le preoccupazioni maggiori e potenzialmente serie in relazione alla sicurezza riguardano disfunzioni epatiche e pancreatite. La sorveglianza post-marketing non ha evidenziato segnalazioni inattese. Studi dedicati hanno dimostrato che valproato può essere somministrato senza rischi in associazione a farmaci antipsicotici. Inoltre, non sono stati evidenziati particolari problemi di sicurezza negli studi su pazienti affetti da disturbo bipolare trattati in associazione con antidepressivi.

Eventi avversi

In base alle pubblicazioni presentate e all'esperienza post-marketing si propone di aggiungere gli eventi avversi "nausea", "sedazione" e "disturbi extrapiramidali" alla Sezione 4.8 "Effetti indesiderati" dell'SPC. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono invitati ad aggiungere la frequenza degli eventi avversi appena menzionati nelle rispettive banche dati sulla sicurezza.

Gravidanza

L'esposizione intrauterina a valproato ha portato ad individuare un rischio teratogeno legato all'impiego di valproato durante la gravidanza, compreso un potenziale ritardo nello sviluppo cognitivo. Pertanto, le donne con gravidanza in atto o presunta non devono assumere valproato per il trattamento di episodi di mania, se non nei casi in cui alternative più sicure siano inefficaci o non tollerate. Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci.

Tendenza al suicidio

Nel 2008, considerando i risultati delle meta analisi condotte dalla FDA in merito ai dati degli studi clinici sugli antiepilettici e alla luce di resoconti spontanei e riportati su pubblicazioni, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) ha concluso che qualsiasi farmaco antiepilettico si può associare a un basso rischio di ideazione o comportamento suicidari. Sulla base dell'evidenza a disposizione del PhVWP si è deciso di modificare gli SPC di tutti gli antiepilettici distribuiti nell'Unione europea aggiungendo un'avvertenza relativa alla tendenza al suicidio.

2.2 Programma di gestione del rischio

L'esigenza di un programma di gestione dei rischi è stata discussa con i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio. Considerando che nei diversi Stati membri dell'UE i prodotti a base di valproato autorizzati possono o meno presentare l'indicazione per il disturbo bipolare, il CHMP propone quanto segue:

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei prodotti a base di acido valproico/valproato autorizzati che intendono aggiungere la nuova indicazione devono presentare un programma di gestione dei rischi (RMP) all'autorità nazionale competente (NCA) del rispettivo Stato membro. Contenuto, obiettivi e messa in atto dell'RMP saranno oggetto di discussione tra il MAH e la rispettiva NCA.

3 Riesame

Il 27 febbraio 2010 diversi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno presentato una nota scritta all'Agenzia europea per i medicinali richiedendo un riesame del parere. I motivi dettagliati della richiesta di riesame sono stati presentati all'Agenzia il 13 aprile 2010.

I motivi del riesame riguardano essenzialmente questioni attuative anziché motivi puramente scientifici. Tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno manifestato il loro apprezzamento per le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto raccomandate in generale, fermo restando che le modifiche relative all'indicazione sul disturbo bipolare sono destinate ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che richiedono l'indicazione nuova o modificata. Invece, sulla base del ben noto profilo di sicurezza di valproato, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non concordavano sulla presentazione del programma di gestione del rischio. Inoltre, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio fanno riferimento al fatto che in alcuni Stati membri anche scioppi e soluzioni orali sono approvati per il disturbo bipolare.

Dopo avere esaminato i motivi dettagliati della richiesta di riesame presentata per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP concorda che le modifiche relative all'indicazione sul disturbo bipolare riguardano quei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio che richiedono la nuova indicazione o quella modificata, a seconda del caso. Per di più, nel richiedere la nuova indicazione, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrebbero presentare, se del caso, un programma di gestione del rischio alle Autorità nazionali competenti per valutazione. Il CHMP concorda che le raccomandazioni sono applicabili a tutte le formulazioni per uso orale.

Le conclusioni scientifiche del CHMP del 17 dicembre 2009 sono state riviste in conformità.

MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLI ILLUSTRATIVI

Considerando quanto segue:

- il Comitato ha esaminato il deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti acido valproico/valproato avviato dai Paesi Bassi;
- il 13 aprile 2010, il comitato ha tenuto conto dei motivi della richiesta di riesame presentata da diversi titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio per i medicinali contenenti acido valproico/valproato nonché della discussione avvenuta in seno al comitato;
- il comitato ha esaminato tutti i dati disponibili presentati sull'efficacia e la sicurezza dei medicinali contenenti acido valproico/valproato in relazione al trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare e alla prevenzione delle recidive degli episodi di alterazione dell'umore;
- il comitato ha concluso che i medicinali contenenti acido valproico/valproato presentano un rapporto rischi/benefici favorevole nell'indicazione modificata proposta *"trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. Il proseguimento della terapia dopo l'episodio di mania può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno risposto a valproato per la mania acuta"*.
- Il comitato ha concluso che le informazioni sul prodotto relative a tutti i medicinali contenenti acido valproico/valproato devono essere modificate in modo da includere le informazioni sul trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o

non tollerato, e pertanto ha raccomandato le modifiche alle sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo. Inoltre, il CHMP ha esaminato il profilo di sicurezza dell'acido valproico/valproato per questa indicazione e ha raccomandato alcune modifiche delle informazioni sul prodotto in relazione al rischio di ideazione o comportamento suicidari, all'uso in gravidanza e all'inclusione della nausea, sedazione ed effetti extrapiramidali tra gli effetti indesiderati

Per di più, nel richiedere la nuova indicazione, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono presentare un programma di gestione del rischio alle Autorità nazionali competenti per valutazione.

Di conseguenza, il CHMP raccomanda di confermare le autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali di cui all'allegato I per i quali figurano nell'allegato III le modifiche alle relative sezioni dei riassunti delle caratteristiche del prodotto e dei foglietti illustrativi e conformemente alle condizioni definite nell'allegato IV.