

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

Perguntas e respostas relativas à revisão de medicamentos contendo valproato para utilização na doença bipolar

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu uma revisão relativa à segurança e eficácia de valproato no tratamento de episódios maníacos na doença bipolar. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência concluiu que os benefícios do valproato nesta patologia são superiores aos seus riscos e que todas as autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo valproato a nível da União Europeia devem ser alteradas de modo a incluir a seguinte indicação: tratamento de episódios maníacos nas doenças bipolares quando o lítio está contra-indicado ou não é tolerado.

A revisão foi efectuada no âmbito de um procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 31.º¹.

O que é o valproato?

O valproato é um sal (de sódio ou semi-sódico) do ácido valpróico, um medicamento antiepileptico que também pode ser utilizado em pessoas com doença bipolar. Trata-se de uma doença mental que causa períodos de euforia extrema (mania) e depressão que se alternam. O mecanismo de acção exacto do ácido valpróico é desconhecido, porém, sabe-se que aumenta a actividade do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA), aumentando a quantidade de GABA disponível nos espaços entre as células nervosas. Os neurotransmissores são substâncias químicas que permitem às células nervosas comunicarem entre si. Um aumento da quantidade de GABA no cérebro está associado à estabilização do humor, o que ajuda a controlar os episódios maníacos (euforia extrema) associados à doença bipolar.

Os medicamentos que contêm valproato encontram-se disponíveis desde meados da década de 1960. São comercializados em todos os Estados-Membros da União Europeia (UE), sob vários nomes comerciais, incluindo Depakine/Deprakine, Depakote e Epilim, e ainda como medicamentos genéricos.

¹ Artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, arbitragem por motivo de interesse comunitário.



Por que foi revista a utilização de valproato na doença bipolar?

Em 15 de Abril de 2008, a empresa que comercializa o Valproat Ratiopharm Chrono, um medicamento genérico que contém valproato e que é utilizado como antiepileptico, solicitou à agência reguladora dos medicamentos da Alemanha uma extensão da indicação de modo a incluir o “tratamento agudo de episódios maníacos e a prevenção da recorrência em pessoas com doença bipolar”. Esta extensão era conforme com o medicamento de referência no qual o genérico se baseia. No entanto, em 9 de Março de 2009, a agência reguladora dos medicamentos dos Países Baixos levantou uma objecção a esta alteração², alegando a preocupação de que os dados apresentados para apoiar a utilização pretendida eram demasiado limitados.

Em 16 de Abril de 2009, a agência dos Países Baixos levantou ainda preocupações gerais relacionadas com a eficácia e a segurança do ácido valpróico e do valproato nesta indicação, tendo chamado a atenção para as diferenças existentes nas autorizações de introdução no mercado entre os Estados-Membro, no que respeita a esta indicação. Por conseguinte, solicitou ao CHMP que efectuasse uma avaliação integral do perfil de benefício-risco do ácido valpróico e valproato no tratamento e na prevenção de episódios maníacos na doença bipolar, e que emitisse um parecer sobre a necessidade de alteração das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos contendo valproato em toda a UE.

Quais foram os dados revistos pelo CHMP?

O Comité reviu a informação fornecida pelas empresas que fabricam medicamentos contendo valproato para fundamentar a utilização desses medicamentos nas doenças bipolares. Esta informação incluía artigos publicados contendo os resultados de 16 estudos clínicos de valproato na mania aguda (em monoterapia ou em associação) e na prevenção da recorrência de episódios de humor na doença bipolar.

Quais foram as conclusões do CHMP?

O CHMP notou que 25 Estados-Membros tinham autorizado a indicação na UE. Os estudos apresentados pelas empresas apresentam algumas evidências de que o valproato é eficaz no tratamento agudo de episódios maníacos, tal como se demonstra nos estudos controlados por placebo com a duração de três semanas. A evidência a favor da utilização de valproato no tratamento de manutenção para a prevenção de episódios agudos de mania é mais limitada, dado que não existe uma comparação com um placebo. Globalmente, os dados não são suficientes para apoiar a utilização de valproato como tratamento de primeira linha. O CHMP recomendou a utilização de valproato para o tratamento de episódios maníacos na doença bipolar em doentes que não possam tomar lítio (outro medicamento utilizado nas doenças bipolares).

Com base na avaliação dos dados actualmente disponíveis e na discussão científica em sede do Comité, o CHMP concluiu que os benefícios dos medicamentos contendo valproato na gestão de episódios maníacos na doença bipolar quando o lítio está contra-indicado ou não é tolerado, continuam a ser superiores aos seus riscos, pelo que recomendou que todas as autorizações de introdução no mercado para estes medicamentos fossem alteradas, para passarem a incluir a indicação ou alterar a indicação.

² Esta objecção foi levantada no âmbito de um procedimento de consulta previsto no n.º 12 do artigo 6.º do Regulamento (CE) n.º 1084/2003, com a última redacção que lhe foi dada, arbitragem no âmbito de um procedimento de aprovação de uma alteração aos termos de uma autorização de introdução no mercado.

O Comité concluiu ainda que a indicação relativa à prevenção da recorrência de episódios de humor não se encontrava justificada pelos dados apresentados.

No entanto, poderá ser considerada a continuação do tratamento após o episódio maníaco em doentes que tenham apresentado uma boa resposta ao valproato.

Esta alteração aplica-se igualmente aos medicamentos genéricos, incluindo o Valproat Ratiopharm Chrono.

Dado que a doença bipolar ocorre principalmente em doentes adultos, esta alteração não se aplica a formulações líquidas de valproato para utilização em crianças.

A Comissão Europeia emitiu uma decisão em 26 de Agosto de 2010.

Relator:	Dra. Martina Weise (DE)
Co-relator(es):	Dra. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Data de início do procedimento:	23 de Abril de 2009
Respostas da empresa fornecidas em:	3 de Agosto e 26 de Outubro de 2009
Data do parecer:	17 de Dezembro de 2009