

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE MEDICAMENTOS CONTENDO ÁCIDO VALPRÓICO/VALPROATO (ver Anexo I)

A perturbação bipolar é uma doença mental grave caracterizada por episódios maníacos e depressivos recorrentes, a qual, sendo uma doença afectiva recorrente, provoca sofrimento e disfunção significativos, encontrando-se entre as 30 principais causas de incapacidade a nível mundial.

O tratamento da perturbação bipolar inclui a gestão dos episódios de humor em curso e a prevenção da recorrência dos episódios de humor seguintes. Apesar de a patogénese da perturbação bipolar não ser ainda bem conhecida, sabe-se que os estabilizadores do humor, tal como o valproato, podem prevenir a sua recorrência.

Entre os estabilizadores do humor, o lítio é a substância com um historial mais longo, sendo, por isso, uma primeira escolha razoável. No entanto, estimou-se recentemente que até 40 % dos doentes com perturbação bipolar não respondem ou respondem de forma insuficiente a uma terapêutica adequada com lítio. Além disso, existe um risco considerável associado à margem terapêutica estreita desta substância. Os anticonvulsivantes estão a tornar-se, cada vez mais, numa alternativa.

O valproato é um medicamento antiepiléptico bem conhecido. O valproato encontra-se também aprovado na maioria dos Estados-Membros da UE (sob a forma de ácido valpróico, valproato de sódio, valproato semi-sódico) para o tratamento de doentes com perturbação bipolar (aprovado em 25 países europeus, em 21 dos quais com uma indicação de terapêutica de primeira linha).

Os Países Baixos manifestaram preocupações quanto à utilização eficaz e segura de medicamentos contendo ácido valpróico/valproato no tratamento agudo de episódios maníacos e na prevenção da recorrência de episódios de humor em doentes com perturbação bipolar. Foi sublinhado que, apesar de a indicação existir em muitos Estados-Membros, a eficácia sustentada do medicamento não foi claramente demonstrada em ensaios clínicos bem concebidos e em conformidade com os requisitos da Nota de Orientação do CHMP sobre a investigação clínica de medicamentos utilizados no tratamento e na prevenção da perturbação bipolar (CPMP/EWP/567/98 - *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder*), tanto na mania aguda como na prevenção da recorrência de episódios de humor.

1. Eficácia

1.1 Mania

Os titulares das AIM submeteram vários estudos publicados para apoiar a indicação de perturbação bipolar. A evidência de eficácia do valproato no tratamento da perturbação bipolar tem origem em dezasseis ensaios clínicos de comparação, com distribuição aleatória e efectuados em dupla ocultação ou em aberto.

Estes estudos incluíram quase 2500 doentes, dos quais mais de 1400 receberam valproato. Como tal, este conjunto representa um dos mais amplos corpos de dados de ensaios clínicos relacionados com a farmacoterapia da perturbação bipolar. Além disso, o valproato tem sido utilizado como tratamento de comparação de referência em muitos estudos de Fase III de medicamentos antipsicóticos atípicos no tratamento e na prevenção de mania.

Com base nas referências de literatura fornecidas, pode concluir-se que existe evidência da eficácia do valproato no tratamento agudo de episódios maníacos, demonstrada em estudos de três semanas controlados por placebo. Existe ainda alguma evidência da manutenção do efeito no tratamento de episódios maníacos agudos (até 12 semanas), apesar dos estudos de 12 semanas não apresentarem um braço de placebo, o que se considera uma deficiência. Por outras palavras, os estudos conduzidos

demonstram a eficácia do valproato no tratamento da mania aguda durante 21 dias, mas a evidência da manutenção do efeito do tratamento até às 12 semanas de tratamento não é considerada completa.

De acordo com a recomendação do CHMP em relação a medicamentos contendo valproato, dadas as limitações e insuficiências dos dados de ensaios clínicos, e uma vez que a análise se baseou em estudos clínicos relativamente antigos, a indicação deve ser adaptada da seguinte forma:

“Tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, quando o lítio está contra-indicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após episódio maníaco poderá ser considerada em doentes que tenham respondido ao tratamento com valproato para mania aguda.”

1.2 Prevenção da recorrência de episódios de humor

No que se refere à prevenção da recorrência de episódios de humor, a evidência da eficácia do valproato baseia-se principalmente em dois estudos em dupla ocultação, respectivamente com um período de manutenção de 52 semanas e uma duração de 20 meses (Bowden *et al.*, 2000 e Calabrese *et al.*, 2005).

Apesar de o estudo de Bowden, controlado com lítio e placebo, não ter demonstrado uma diferença estatisticamente significativa em relação ao critério principal em termos de resultados (tempo até à recorrência de qualquer episódio de humor), os doentes tratados com valproato apresentaram melhores resultados do que os doentes tratados com lítio ou com placebo em relação a vários parâmetros secundários. Após 12 meses de tratamento na sequência de um episódio de índice maníaco, 41 % dos doentes tratados com valproato ainda se encontravam em remissão, em comparação com 24 % dos doentes no grupo de lítio e 13 % dos doentes no grupo de placebo. Foram realizadas análises *post-hoc* do estudo de grandes dimensões de Bowden. Apesar de, na análise original, o tempo até à recorrência de qualquer episódio de humor ou episódio depressivo não apresentar uma diferença significativa entre os três grupos de tratamento, as análises *post-hoc* demonstraram que os doentes tratados com valproato apresentavam uma taxa de desistência devida a episódio de humor significativamente inferior aos doentes tratados com placebo, enquanto que essa diferença em relação aos doentes tratados com lítio não era estatisticamente significativa.

No estudo de dois braços de tratamento conduzido por Calabrese e colaboradores (2005), os doentes no grupo de valproato apresentaram um melhor desempenho em relação a vários parâmetros de eficácia, em comparação com os grupos de lítio (de modo não estatisticamente significativo). No entanto, um número significativamente superior de doentes do grupo de lítio manifestaram vários efeitos adversos (tremor, poliúria, polidipsia) em comparação com o grupo de valproato. Poderia criticar-se este último estudo pela ausência de um braço de controlo por placebo; no entanto, a utilização de lítio na perturbação bipolar, em especial na prevenção da recorrência, é o padrão de tratamento estabelecido.

Em conclusão, a prevenção da recorrência de mania não foi demonstrada. Ambos os estudos de prevenção de recorrência tiveram uma duração suficiente e um medicamento de comparação activo, tal como exigido pelas orientações europeias. No entanto, falta a um dos estudos um braço de placebo curto, uma deficiência que põe em causa a validade dos resultados. Além disso, o tempo até à recorrência de eventos maníacos não revelou diferenças estatisticamente significativas. Por conseguinte, com base nos estudos clínicos efectuados, a evidência da eficácia do valproato na prevenção de episódios de humor não é completamente convincente.

1.3 Formas químicas e formulações de valproato

Com base nos dados apresentados, não é possível concluir que a eficácia do valproato na indicação reivindicada seja dependente da forma química ou da formulação. Além disso, de acordo com a prática clínica e com as recomendações de dosagem, a dose diária deve ser adaptada individualmente à resposta clínica, no âmbito de um intervalo de doses específico, devendo utilizar-se a dose mínima

eficaz na prevenção da recorrência na perturbação bipolar. Teoricamente, as formulações de libertação lenta poderão ser vantajosas, por motivos de adesão ao tratamento e também para evitar picos elevados de concentração no plasma que podem ser acompanhados por eventos adversos frequentes.

2 Segurança

2.1. Segurança geral

Os estudos disponíveis sobre a utilização de valproato no tratamento de doentes com perturbação bipolar demonstraram que o medicamento é em geral bem tolerado e não revelaram questões inesperadas em matéria de segurança. O perfil de segurança do valproato encontra-se bem caracterizado por quarenta anos de experiência no tratamento da epilepsia. As principais questões de segurança potencialmente graves relacionam-se com disfunção hepática e pancreatite. Não foram identificados sinais inesperados a partir da vigilância pós-comercialização no mercado. Estudos dedicados demonstraram que o valproato pode ser utilizado com segurança em associação com medicamentos antipsicóticos. Além disso, não foram identificadas questões de segurança específicas em estudos nos quais um tratamento concomitante com antidepressivos tenha sido utilizado em doentes com perturbação bipolar.

Acontecimentos adversos

De acordo com a literatura apresentada e também com a experiência pós-comercialização, propõe-se que sejam aditados os acontecimentos adversos “náuseas”, “sedação” e “distúrbios extrapiramidais” à secção 4.8, “Efeitos indesejáveis”, do RCM. Os titulares das AIM devem analisar as suas bases de dados de segurança e incluir as frequências de ocorrência apropriadas nos acontecimentos adversos adicionais acima referidos.

Gravidez

Na sequência da exposição in utero ao valproato, foi identificado um risco teratogénico associado à utilização de valproato em mulheres grávidas, incluindo o potencial de atrasos no desenvolvimento intelectual. Por conseguinte, o valproato não deve ser utilizado no tratamento de episódios maníacos durante a gravidez ou em mulheres que planeiam engravidar, a menos que alternativas mais seguras sejam ineficazes ou não sejam toleradas. As mulheres com possibilidade de engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Ideação suicida

Em 2008, à luz dos resultados da meta-análise dos dados de ensaios clínicos de medicamentos antiepilépticos realizada pela FDA dos EUA, e à luz de comunicações espontâneas e publicadas, o Grupo de Trabalho de Farmacovigilância concluiu que qualquer medicamento antiepiléptico pode ser associado a um risco baixo de ideação e comportamentos suicidas. Com base na evidência disponibilizada ao PhVWP, foi acordado que os RCM de todos os medicamentos antiepilépticos em toda a União Europeia devem ser alterados relativamente à ideação suicida, com o aditamento de uma advertência.

2.2 Plano de Gestão de Riscos

A necessidade de um Plano de Gestão de Riscos foi discutida com os titulares das AIM. Tendo em consideração que nos diferentes Estados-Membros os medicamentos contendo valproato podem ou não ter como indicação a perturbação bipolar, o CHMP decidiu o seguinte:

Os titulares das AIM de medicamentos contendo ácido valpróico/valproato que solicitem a nova indicação devem submeter um Plano de Gestão de Riscos às Autoridades Nacionais Competentes

(ANC) dos respectivos Estados-Membros. O conteúdo, objectivos e implementação do PGR deverão ser discutidos entre os titulares das AIM relevantes e as ANC.

3 Reexame

Em 27 de Fevereiro de 2010, vários titulares de AIM apresentaram à Agência Europeia de Medicamentos um pedido escrito de reexame do parecer. Os fundamentos detalhados do pedido de reexame foram apresentados à Agência em 13 de Abril de 2010.

Os fundamentos para reexame prendem-se sobretudo com questões de implementação e menos com motivos científicos. Todos os titulares das AIM manifestaram o seu acordo com as alterações gerais recomendadas ao RCM, considerando que as alterações referentes à indicação na perturbação bipolar são relevantes para os titulares das AIM que solicitem a nova indicação ou a indicação alterada. Com base no perfil de segurança bem conhecido do valproato, os titulares das AIM não concordam com a apresentação de um Plano de Gestão de Riscos. Além disso, os titulares das AIM referem o facto de os xaropes e as soluções orais se encontrarem também aprovados para a perturbação bipolar em alguns Estados-Membros.

Tendo considerado os fundamentos detalhados para reexame fornecidos pelos titulares das AIM, o CHMP reconhece que as alterações relacionadas com a indicação nas perturbações bipolares são relevantes para os titulares de AIM que solicitam a nova indicação ou a indicação alterada, conforme aplicável. Acresce que, aquando da apresentação do pedido da nova indicação, os titulares das AIM devem submeter um Plano de Gestão de Riscos às Autoridades Nacionais Competentes para avaliação, na medida do necessário. O CHMP decidiu que as recomendações são aplicáveis a todas as formulações de utilização oral.

As conclusões científicas do CHMP de 17 de Dezembro de 2009 foram revistas em conformidade.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS

Considerando que,

- O Comité teve em consideração o procedimento de consulta iniciado pelos Países Baixos, nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, em relação aos medicamentos contendo ácido valpróico/valproato.
- O Comité teve em consideração os fundamentos para reexame apresentados, em 13 de Abril de 2010, pelos vários titulares das AIM relativamente a medicamentos contendo ácido valpróico/valproato, e o debate realizado no Comité;
- O Comité analisou todos os dados disponíveis submetidos sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos contendo ácido valpróico/valproato em relação ao tratamento de mania na perturbação bipolar, bem como na prevenção da recorrência de episódios de humor.
- O Comité concluiu que os medicamentos contendo ácido valpróico/valproato apresentam um perfil de benefício-risco positivo para a indicação alterada proposta *“tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, quando o lítio está contra-indicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após episódio maníaco poderá ser considerada em doentes que tenham respondido ao tratamento com valproato para mania aguda.”*

- O Comité concluiu que a Informação sobre o Medicamento de todos os medicamentos contendo ácido valpróico/valproato deve ser alterada de modo a incluir informações sobre o tratamento de episódios maníacos na perturbação bipolar quando o lítio se encontra contra-indicado ou não seja tolerado, tendo, em conformidade, recomendado as alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo. Além do mais, o CHMP considerou o perfil de segurança do ácido valpróico/valproato nesta indicação e recomendou algumas alterações à Informação sobre o Medicamento relativamente ao risco de ideação e comportamentos suicidas, à utilização durante a gravidez e à inclusão de náuseas, sedação e efeitos extrapiramidais como efeitos indesejáveis.

Além disso, quando solicitarem a nova indicação, os titulares das AIM deverão submeter um Plano de Gestão de Riscos às ANC para avaliação, na medida do necessário.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I, relativamente aos quais as alterações das secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III e em conformidade com as condições estabelecidas no Anexo IV.