

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR
CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI PROSPECTELOR PREZENTATE DE AGENȚIA
EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN ACID VALPROIC/VALPROAT (a se vedea anexa I)

Tulburarea bipolară este o afecțiune psihică severă caracterizată prin episoade repetate de manie și depresie, care, ca boală afectivă recurentă, produce un nivel semnificativ de suferință și disfuncție, clasându-se printre primele 30 de cauze de invaliditate la nivel mondial.

Tratamentul tulburării bipolare include abordarea terapeutică a episodului emoțional curent și prevenirea recurenței următoarelor episoade emoționale. Deși patogeneza tulburării bipolare nu este clară, se cunoaște că stabilizatorii de dispoziție, cum este valproatul, pot preveni recurența acestora.

Dintre stabilizatorii de dispoziție, litiul are istoria cea mai îndelungată și reprezintă, prin urmare, o primă alegere justificată. Cu toate acestea, s-a estimat recent că până la 40% dintre pacienții cu tulburare bipolară nu răspund sau răspund insuficient la o terapie adecvată cu litiu. În plus, există un risc considerabil asociat indicelui terapeutic îngust al acestei substanțe. Anticonvulsivantele devin din ce în ce mai mult o alternativă de tratament.

Valproatul este o substanță antiepileptică binecunoscută. În majoritatea statelor membre ale UE, valproatul este, de asemenea, aprobat (sub formă de acid valproic, valproat de sodiu, valproat semisodic) pentru tratamentul pacienților cu tulburare bipolară (aprobat în 25 de țări europene, în 21 de țări cu o indicație de tratament de primă intenție).

Țările de Jos au exprimat motive de îngrijorare legate de eficacitatea și siguranța utilizării produselor medicamentoase care conțin acid valproic/valproat în tratamentul acut al episoadelor maniacale și în profilaxia recurenței episoadelor emoționale la pacienții cu tulburare bipolară. S-a evidențiat că, deși indicația există în multe state membre, menținerea eficacității în mania acută, precum și în profilaxia recurenței episoadelor emoționale nu a fost demonstrată în mod clar în studii clinice bine concepute, conforme cu cerințele Notei CPMP pentru orientări privind investigația clinică a produselor medicamentoase pentru tratamentul și profilaxia tulburării bipolare (CPMP/EWP/567/98).

1. Eficacitatea

1.1 *Mania*

Pentru a confirma indicația de tulburare bipolară, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) au prezentat mai multe studii publicate. Dovezile eficacității valproatului în tratamentul tulburării bipolare provin din șaisprezece studii clinice randomizate, comparative, dublu-oarbe sau cu medicație cunoscută.

Aceste studii au inclus aproape 2 500 de pacienți, dintre care peste 1 400 au primit valproat. Ca atare, aceasta reprezintă una dintre cele mai vaste colecții de date din studii clinice referitoare la farmacoterapia tulburării bipolare. În plus, valproatul a fost utilizat ca tratament comparator de referință în numeroase studii de fază III cu medicamente antipsihotice atipice utilizate în tratamentul și prevenirea maniei.

Pe baza referințelor din literatura de specialitate prezentate, se poate concluziona că există dovezi ale eficacității valproatului în tratamentul acut al episodului maniacal, lucru demonstrat în studii controlate prin placebo cu durata de trei săptămâni. De asemenea, există unele dovezi privind menținerea efectului în tratamentul episodului maniacal acut (până la 12 săptămâni), deși studiile de 12 săptămâni nu includ o ramură cu placebo, ceea ce reprezintă o deficiență. Cu alte cuvinte, studiile

desfășurate demonstrează eficacitatea valproatului în tratamentul maniei acute cu durată mai mare de 21 de zile, dar dovezile privind menținerea efectului terapeutic până la 12 săptămâni de tratament nu sunt considerate complete.

Potrivit recomandării CHMP pentru produsele medicamentoase care conțin valproat, indicația trebuie adaptată după cum urmează, în lumina limitărilor și neajunsurilor datelor din studiile clinice, deoarece analiza s-a bazat pe studii clinice relativ vechi:

„Tratamentul episodului maniacal din tulburarea bipolară, atunci când tratamentul cu litium este contraindicat sau nu este tolerat. Continuarea tratamentului după episodul maniacal poate fi luată în considerare la pacienții care au răspuns la tratamentul cu valproat pentru mania acută.”

1.2 Prevenirea recurenței episoadelor emoționale

În ceea ce privește prevenirea recurenței episoadelor emoționale, dovezile eficacității valproatului se bazează în principal pe două studii dublu-orbe cu o perioadă de întreținere de 52 de săptămâni și, respectiv, de 20 de luni (Bowden *et al.*, 2000 și Calabrese *et al.*, 2005).

Deși studiul Bowden care a fost controlat cu litium și placebo nu a demonstrat o diferență semnificativă din punct de vedere statistic în ceea ce privește criteriul rezultatului primar (timpul până la recurența oricărui episod emoțional), pacienții tratați cu valproat au înregistrat rezultate mai bune la mai multe măsurări ale rezultatelor secundare decât cei tratați cu litium sau placebo. După 12 luni de tratament în urma unui episod maniacal indicator, 41% dintre pacienții tratați cu valproat se aflau în continuare în remisie comparativ cu 24% dintre pacienții din grupul cu litium și 13% dintre pacienții din grupul cu placebo. Au fost efectuate analize *post-hoc* în urma studiului Bowden de amploare. Deși în analiza inițială timpul până la recurența oricărui episod emoțional sau, respectiv, episod depresiv nu era semnificativ diferit între cele trei grupuri de tratament, analizele *post-hoc* au arătat că pacienții tratați cu valproat au abandonat studiul considerabil mai rar decât pacienții tratați cu placebo din cauza unui episod emoțional, cu toate că diferența respectivă nu era semnificativă din punct de vedere statistic comparativ cu pacienții tratați cu litium.

În studiul cu două ramuri realizat de Calabrese și colegii săi (2005), pacienții din grupul tratat cu valproat au avut rezultate mai bune la mai mulți parametri de eficacitate comparativ cu grupul tratat cu litium (într-un mod nesemnificativ din punct de vedere statistic), cu toate acestea, semnificativ mai mulți pacienți din grupul tratat cu litium au prezentat diferite reacții adverse (tremor, poliurie, polidipsie) față de grupul tratat cu valproat. S-ar putea critica faptul că acest din urmă studiu nu a fost controlat prin placebo; totuși, utilizarea litiului în tulburarea bipolară, în special în prevenirea recurențelor, reprezintă standardul de tratament consacrat

În concluzie, prevenirea recurenței maniei nu a fost demonstrată. Cele două studii pentru prevenirea recurenței au o durată suficientă și includ un comparator activ, conform orientărilor europene. Cu toate acestea, dintr-un studiu lipsește o ramură scurtă cu placebo, ceea ce reprezintă o deficiență și aruncă o umbră de îndoială asupra validității rezultatelor. În plus, timpul până la recurența evenimentelor maniacale și depresive nu a prezentat diferențe semnificative din punct de vedere statistic. Dovezile eficacității valproatului în prevenirea episoadelor emoționale nu sunt deci pe deplin convingătoare pe baza studiilor clinice efectuate.

1.3 Forme și formule chimice ale valproatului

Pe baza datelor prezentate, nu se poate concluziona că eficacitatea valproatului în indicația solicitată este dependentă de forma sau formula chimică. De asemenea, conform practicii clinice și recomandărilor de dozare, doza zilnică trebuie adaptată individual în funcție de răspunsul clinic într-un interval de dozare specific și trebuie să se utilizeze doza eficientă minimă în prevenirea recurenței tulburării bipolare. Din considerente teoretice, formulele cu eliberare lentă ar putea fi avantajoase din

motive de complianță și, de asemenea, pentru evitarea concentrațiilor plasmatice maxime ridicate care ar putea fi însoțite de reacții adverse frecvente.

2 Siguranța

2.1. Siguranța generală

Studiile disponibile privind utilizarea valproatului pentru tratarea pacienților cu tulburare bipolară au arătat că medicamentul a fost, în general, bine tolerat și nu au relevat motive de îngrijorare neașteptate legate de siguranță. Profilul de siguranță al valproatului este bine caracterizat pe baza a patruzeci de ani de experiență în tratamentul epilepsiei. Motivele de îngrijorare majore potențial grave legate de siguranță se referă la disfuncția hepatică și la pancreatită. Nu au fost identificate semne neprevăzute în urma supravegherii post-punere pe piață. Studii dedicate au demonstrat că valproatul poate fi utilizat în siguranță în asociere cu medicamentele antipsihotice. Mai mult, nu au fost identificate probleme specifice legate de siguranță în studiile în care s-au utilizat medicații antidepressivă concomitente la pacienții cu afecțiune bipolară.

Reacții adverse

Pe baza literaturii de specialitate prezentate, precum și a experienței post-punere pe piață, se propune adăugarea reacțiilor adverse „greață”, „sedare” și „tulburări extrapiramidale” la punctul 4.8 „Reacții adverse” din RCP. DAPP ar trebui să caute în bazele de date de siguranță respective și să adauge frecvența de apariție corespunzătoare la reacțiile adverse suplimentare de mai sus.

Sarcina

Un risc teratogen asociat cu utilizarea valproatului la femei însărcinate, incluzând potențialul de dezvoltare intelectuală întârziată, a fost identificat în urma expunerii *in utero* la valproat. Prin urmare, la femeile însărcinate sau femeile care intenționează să rămână însărcinate, valproatul nu trebuie utilizat pentru tratamentul episoadelor maniacale, cu excepția cazului în care alternativele de tratament mai sigure se dovedesc ineficace sau nu sunt tolerate. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție.

Suicidalitate

În 2008, în lumina rezultatelor meta-analizei realizate de FDA din SUA asupra datelor din studiile clinice pentru antiepileptice și având în vedere rapoartele spontane și din literatura de specialitate, Grupul de lucru pentru farmacovigilență a concluzionat că orice medicament antiepileptic poate fi asociat cu un risc scăzut de comportament și gânduri suicidare. Pe baza dovezilor aflate la dispoziția PhVWP, s-a convenit ca RCP-urile pentru toate antiepilepticele de pe teritoriul Uniunii Europene să fie modificate prin adăugarea unei atenționări cu privire la suicidalitate.

2.2 Planul de management al riscurilor

Necesitatea unui plan de management al riscurilor a fost discutată cu DAPP. Luând în considerare că în diferite state membre ale UE produsele autorizate pe bază de valproat pot avea sau nu indicația de tulburare bipolară, CHMP a convenit asupra următoarelor:

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele autorizate pe bază de acid valproic/valproat care solicită noua indicație trebuie să prezinte un plan de management al riscurilor autorităților naționale competente (ANC) din statele membre respective. Conținutul, obiectivele și punerea în aplicare a PMR-ului trebuie discutate între deținătorul respectiv al autorizației de punere pe piață și ANC.

3 Reexaminarea

La 27 februarie 2010, un număr de deținători ai autorizației de punere pe piață au transmit Agenției Europene pentru Medicamente o notificare scrisă prin care solicită reexaminarea avizului. Motivele detaliate pentru cererea de reexaminare au fost înaintate agenției la 13 aprilie 2010.

Motivele reexaminării sunt legate în principal de aspecte privind implementarea și nu de motive științifice. Toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață s-au arătat de acord cu modificările generale propuse pentru RCP având în vedere că modificările legate de indicația în tulburarea bipolară sunt relevante pentru deținătorii autorizațiilor de punere pe piață care aplică indicația nouă sau modificată. Ținând seama de profilul de siguranță deja binecunoscut al valproatului, DAPP nu sunt de acord cu depunerea planului de management al riscurilor. De asemenea, DAPP menționează faptul că în unele state membre sunt aprobate, de asemenea, siropurile și soluțiile orale pentru tratamentul tulburărilor bipolare.

În urma examinării motivelor detaliate pentru reexaminare furnizate în scris de DAPP, CHMP admite că modificările legate de indicația în tulburarea bipolară sunt relevante pentru deținătorii autorizațiilor de punere pe piață care aplică indicația nouă sau modificată, după caz. De asemenea, la aplicarea noii indicații, DAPP trebuie să prezinte autorităților competente naționale un plan de management al riscurilor în vederea evaluării, după caz. CHMP a convenit că recomandările se aplică tuturor formulărilor de uz oral.

Concluziile științifice ale avizului CHMP din 17 decembrie 2009 au fost revizuite în mod corespunzător.

MOTIVE PENTRU MODIFICAREA REZUMATELOR CARACTERISTICILOR PRODUSULUI ȘI A PROSPECTELOR

Întrucât

- Comitetul a analizat sesizarea efectuată în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru produsele medicamentoase care conțin acid valproic/valproat inițiată de Țările de Jos.
- Comitetul a examinat motivele reexaminării prezentate de o serie de deținători ai autorizației de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin acid valproic/valproat la 13 aprilie 2010 și discuția din cadrul Comitetului;
- Comitetul a analizat toate datele disponibile prezentate cu privire la eficacitatea și siguranța produselor care conțin acid valproic/valproat, în legătură cu tratamentul maniei în tulburarea bipolară, precum și în prevenirea recurenței episoadelor emoționale.
- Comitetul a concluzionat că produsele medicamentoase care conțin acid valproic/valproat au un raport risc/beneficiu pozitiv în indicația modificată propusă „*tratamentul episodului maniacal din tulburarea bipolară, atunci când tratamentul cu litiu este contraindicat sau nu este tolerat. Continuarea tratamentului după episodul maniacal poate fi luată în considerare la pacienții care au răspuns la tratamentul cu valproat pentru mania acută.*”
- Comitetul a concluzionat că Informațiile despre produs pentru toate produsele medicamentoase care conțin acid valproic/valproat trebuie modificate pentru a include informații privind tratamentul episodului maniacal din tulburarea bipolară în cazul în care tratamentul cu litiu este contraindicat sau nu este tolerat și, prin urmare, a recomandat modificarea secțiunilor relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și prospect în mod corespunzător. În plus, CHMP a analizat profilul de siguranță al acidului valproic/valproatului în această indicație și a

recomandat unele modificări ale Informațiilor despre produs în legătură cu riscul de ideție și comportament suicidar, cu utilizarea în timpul sarcinii și cu includerea următoarelor reacții adverse: greață, sedare și efecte extrapiramidale.

De asemenea, la aplicarea noii indicații, DAPP trebuie să prezinte autorităților competente naționale un plan de management al riscurilor în vederea evaluării, după caz.

În consecință, CHMP a recomandat menținerea autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase menționate în Anexa I pentru care modificările la secțiunile relevante din Rezumatele caracteristicilor produsului și prospecte sunt prezentate în Anexa III și în conformitate cu condițiile prezentate în Anexa IV.