

Lo scandalo del Depakin che nessuno conosce

Nell'autunno 2014 l'Agenzia Europea del Farmaco e l'Agenzia Italiana del Farmaco emettono una nota¹⁻² riguardante il rischio di esiti avversi della gravidanza correlato ai farmaci contenenti valproato, il principio attivo del Depakin. Da allora nelle avvertenze speciali della scheda tecnica del farmaco³ si legge: *“Non deve essere utilizzato in bambine, adolescenti, donne in età fertile e donne in gravidanza, a meno che i trattamenti alternativi siano inefficaci o non tollerati, a causa del suo elevato potenziale teratogeno e del rischio di disturbi dello sviluppo in neonati esposti in utero al valproato [...] Le donne in età fertile devono usare una forma di contraccezione efficace durante il trattamento ed essere informate dei rischi associati all'uso durante la gravidanza”*.

Quali sono questi rischi?

I bambini esposti al valproato in utero sono ad alto rischio di gravi disordini dello sviluppo (che si verificano in circa il 30-40% dei casi) e/o di malformazioni congenite (in circa il 10% dei casi).

Il Valproato

Autorizzato al commercio dal 1969 in Francia e nel 1978 in USA, è probabilmente l'antiepilettico più prescritto al mondo e si stima che oltre un milione di persone lo utilizzino ogni giorno. E' indicato nel trattamento delle epilessie generali e parziali, nel trattamento di episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato ed è frequentemente usato off-label nella profilassi dell'emicrania.

Il problema degli antiepilettici in gravidanza è quello di pesare attentamente i rischi e i benefici del trattamento: da un lato una crisi epilettica è rischiosa per il feto, dall'altro è aumentato il rischio di malformazioni nelle donne che assumono in gravidanza un qualsiasi antiepilettico (intorno al 6%, circa il doppio del rischio di base). Ma dal 2014 l'EMA ha chiarito che il rapporto beneficio-rischio dell'acido valproico è il peggiore rispetto agli altri antiepilettici.

Lo scandalo che nessuno conosce

L'aspetto che nessuno conosce della storia del valproato riguarda il ritardo sia delle agenzie regolatorie preposte al controllo, sia della Sanofi, titolare dell'autorizzazione alla commercializzazione.

L'allerta è infatti stata lanciata dalle associazioni fondate dai genitori delle vittime che hanno combattuto per gettare luce sullo scandalo. Il merito maggiore è di Marine Martin, 46 anni oggi e dall'età di 6 anni in trattamento con Depakin per epilessia. Nel 1998, prima della prima gravidanza, chiede al suo neurologo, al suo medico di famiglia e alla sua ginecologa se il trattamento può causare problemi. Tutti le dicono di no, tranne che poteva esserci un rischio dell'1% di spina bifida. Marine Martin continua ad assumere acido valproico durante la gravidanza e Salomé nasce senza spina bifida. Nel 2002 nasce Nathan, il secondo figlio, che sin dai primi mesi presenta un ritardo dello sviluppo. E' quasi per caso che la signora Martin anni dopo, in una assoluta pomeriggio del 2009, navigando su internet e cercando *“farmaci pericolosi per la gravidanza”* inesplica sul sito del Centro di Riferimento Agenti Teratogeni⁴, e scopre che nella lista dei farmaci causa di teratogenicità ci sono in ordine di importanza l'isotretinoina e l'acido valproico. Di lì un link la conduce al sito dell'associazione delle vittime degli antiepilettici⁵. Nessuno le aveva detto nulla, non era stata informata, la colpa non era sua ma del farmaco. E' da quel giorno che la signora Martin decide di battersi perché uno disastro sanitario di questo genere non si ripeta. Nel 2011 raduna intorno a sé altri genitori di vittime del valproato in un'associazione, l'APESAC⁶ e insieme a loro intenta una causa collettiva contro la Sanofi, che sta ancora proseguendo, per mostrare che i dati c'erano ed erano chiari: i primi dati che riguardano la teratogenicità del valproato risalgono agli anni '80, 934 sono le pubblicazioni su gravidanza e acido valproico pubblicate su Medline, con studi che sin dal 2001 mostrano una maggiore incidenza di ritardo dello sviluppo cognitivo e motorio nei figli delle donne che hanno assunto valproato in gravidanza (vedi tabella 17).

Lo scandalo del Depakin che nessuno conosce

In Francia la storia di Marine Martin ha fatto scorrere fiumi di inchiostro⁸, ha provocato inchieste parlamentari e ha condotto alla creazione di un fondo di indennizzo destinato alle vittime del Depakin votato all'unanimità dal parlamento francese il 15 novembre 2016. Si tratta di un fondo di risarcimento di 10 milioni di € per il primo anno, garantito dallo stato e che dovrebbe essere rimborsato da Sanofi, con cui lo stato francese vuole porre rimedio ai danni ed assumersi le sue responsabilità nel ritardo dell'allerta.

E in Italia?

in Italia se ne è parlato molto poco⁹ e sono ancora meno coloro che conoscono la storia nei dettagli che chi vuole approfondire può trovare in questo libro¹⁰.

La stima delle vittime del Depakin per la Francia e l'Inghilterra è nell'ordine delle migliaia, eppure, secondo i dati alcune indagini che si sono svolte tra il 2015 e il 2017, tra le donne in età fertile che assumono il valproato non è a conoscenza dei rischi del farmaco per il feto rispettivamente il 28% delle donne inglesi¹¹, il 41% delle tedesche¹² e il 59% delle croate¹³.

In Italia nel 2016 l'AIFA e la Sanofi hanno prodotto del materiale da distribuire agli operatori sanitari¹⁴ e alle donne¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷. Ma quante donne hanno ricevuto l'opuscolo informativo? Quante hanno firmato il modulo di accettazione del rischio e quanti medici ne hanno una copia conservata in cartella?

Nel marzo 2018, preso atto che le donne in età fertile sono ancora troppo poco informate, l'EMA ha emesso una seconda nota¹⁸ che rinforza le misure per evitare l'esposizione al valproato in gravidanza¹⁹. Oggi più che mai è necessario garantire che tutte le pazienti di sesso femminile in Italia in trattamento con specialità contenenti valproato (tabella 2) siano informate e abbiano compreso chiaramente:

- i rischi associati all'uso del valproato in gravidanza;
- la necessità di adottare un metodo contraccettivo efficace;
- la necessità di una consulenza immediata in caso di pianificazione di una gravidanza o in caso di gravidanza.

Redazione di *Farmacologico*

Bibliografia

1. EMA "PRAC recommends strengthening the restrictions on the use of valproate in women and girls" 10 Ottobre 2014 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/10/WC500175208.pdf
2. Nota Informativa Importante sui farmaci contenenti valproato (5/12/2014): http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/NII_Valproato.pdf
3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto dal 5/12/2014: http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Annesso1_Valproato.pdf
4. CRAT – Centre de référence sur les agents tératogènes. <http://lecrat.fr>
5. OACS - Organisation for Anti-Convulsant Syndrome. <https://www.oacscharity.org>
6. APESAC : Association d'Aide aux Parents d'Enfants souffrant du Syndrome de l'Anti-Convulsivant. <https://www.apesac.org/>
7. Fundacio Institut Ctala de Farmacologia. "Depakine, l'escàndol. No podia callar" Butlletí Groc 2018:31,1
8. Articoli pubblicati su Le Figaro da Anne Jouan
 - 20/05/2015: Un antiépileptique dans la tourmente <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/05/20/23753-antiepileptique-dans-tourmente>
 - 09/06/2015: Dépakine : un scandale à retardement <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/09/23820-depakine-scandale-retardement>
 - 17/06/2015: Dépakine: 425 cas de malformations à la naissance auraient pu être évités <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/06/17/23854-depakine-425-cas-malformations-naissance-auraient-pu-etre-evites>
 - 06/07/2015: Depakine : Marisol Touraine diligente une enquête Igas <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/07/06/23921-depakine-marisol-touraine-diligente-enquete-igas?position=2&keyword=d%C3%A9pakine>
 - 22/09/2015: Les timides mises en garde de l'industrie et des autorités sur les risques de la Dépakine

Lo scandalo del Depakin che nessuno conosce

- <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/09/22/24139-timides-mises-garde-lindustrie-autorites-sur-risques-depakine>
- 23/09/2015: Une expertise judiciaire met en cause le valproate
- <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/09/23/24141-expertise-judiciaire-met-cause-valproate>
- 14/01/2016: Dépakine : l'enquête pénale avance
- <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/01/14/24492-depakine-lenquete-penale-avance>
- 01/02/2016: Dépakine : le scandale continue
- <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/02/01/24557-depakine-scandale-continue>
- 23/02/2016: Dépakine : l'État veut un fonds d'indemnisation pour les victimes
- <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2016/02/23/24659-depakine-letat-veut-fonds-dindemnisation-pour-victimes>
9. Suozzi R. "Depakin, un "deformante" travestito da farmaco" CONTROPIANO 5 settembre 2016
- <http://contropiano.org/contropianoorg/aerosol/2016/09/05/depakin-un-deformante-travestito-farmaco-083100>
10. Marine Martin, Clotilde Cadu. "Dépakine, le scandale" Edizione Robert Laffont 2017
11. <https://www.epilepsy.org.uk/news/news/almost-one-fifth-women-taking-sodium-valproate-epilepsy-still-not-aware-ri-sks-pregnancy>
12. Dierking C et al. "Pregnancy-related knowledge of women with epilepsy - An internet-based survey in German-speaking countries" *Epilepsy Behav.* 2018 Feb;79:17-22
13. Friedrich L et al. Women with epilepsy in childbearing age: Pregnancy-related knowledge, information sources, and antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2018 Mar;80:122-128. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.01.002
14. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/guida_operatori_san_valproato.pdf
15. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Opuscolo_informativo_pazienti_valproato.pdf
16. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Modulo_Acc_Rischi_valproato.pdf
17. http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Card_valproato.pdf
18. EMA "New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed" 23/3/2018
- http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Valproate_2017_31/Position_provided_by_CMDh/WC500246350.pdf
19. Angus-Leppan H and Liu R. "Weighing the risks of valproate in women who could become pregnant". *BMJ* 2018;361:k1596

Tabella 1. Da quando sono noti i gravi effetti sul ritardo di sviluppo?⁷

Alla fine degli anni ottanta sono stati descritti una serie di casi di ritardo dello sviluppo nei bambini di madri trattate con acido valproico durante la gravidanza.

1987 In uno studio pubblicato come capitolo di un libro, vi è descritta un'incidenza maggiore di alterazioni cognitive in bambini di madri che avevano assunto Valproato rispetto ad altri anti-epilettici

1999 In uno studio si osserva un rischio di problemi di sviluppo neurologico 10 volte superiore nei bambini di donne che avevano assunto in gravidanza Valproato, rispetto ad altri anti-epilettici

2000 In una serie consecutiva di bambini con sindrome fetale da anticonvulsivanti e ritardo dello sviluppo, l'81% era stata esposta a valproato (il 60% in monoterapia), e solo il 7% a Carbamazepina

2001 Tra 594 figli di madri epilettiche seguiti in un centro del Regno Unito, il 30% dei bambini esposti a valproato durante la gravidanza necessitano di sussidi educativi speciali, rispetto al 3,2% tra gli esposti a carbamazepina e al 6,5% tra gli esposti ad altri anti-epilettici. Secondo gli autori i rischi già noti della spina bifida e di altre deformità potevano essere solo la punta di un iceberg

2001 Anche se si tratta di numeri piccoli che non permettono un nesso causale, il rapporto sulla sicurezza del farmaco (Periodic Safety Update report - PSUR) sul farmaco contiene casi di ritardo dello sviluppo e autismo nei bambini esposti nell'utero materno

2009 Tra 309 figli di madri esposte a farmaci anti-epilettici (studio NEAD), in cui si aggiustano i risultati secondo il QI della madre, i bambini esposti a valproato hanno un significativo ritardo dello sviluppo cognitivo all'età di tre anni (10 punti in meno di QI), così come una prevalenza significativamente più alta di QI sotto gli 80 rispetto agli esposti ad altri anti-epilettici

2010 in 198 bambini di donne con l'epilessia, quelli esposti a valproato mostrano un rischio più elevato di ritardo dello sviluppo cognitivo

2011 Dai dati di un registro del Regno Unito, tra 210 bambini di madri epilettiche si osserva un ritardo di sviluppo nel 40% degli esposti a valproato, nel 20% tra gli esposti a carbamazepina e nel 3% tra gli esposti a lamotrigina, rispetto al 4,5% dei non esposti

2011 Altri studi indicano che i figli delle madri esposte a Valproato durante la gravidanza hanno più probabilità di ricevere una diagnosi di ADHD

Lo scandalo del Depakin che nessuno conosce

2013 Una nuova valutazione dei bambini dello studio NEAD, all'età di sei anni, conferma che l'esposizione prenatale al valproato riduce le capacità cognitive in vari domini cognitivi, soprattutto il linguaggio e la memoria, e che l'effetto è correlato alla dose. Inoltre, si osserva una forte correlazione tra il QI del figlio e quello della madre per tutti i farmaci, ad eccezione del Valproato.

Le difficoltà del linguaggio e l'autismo sono noti dal 2000

2001 il rapporto PSUR sul valproato già descrive casi di autismo

2004 In uno studio multicentrico nel Regno Unito, il 48% dei bambini nati da madri esposte a valproato in gravidanza, rispetto al 23% dei figli di madri esposte a carbamazepina, necessita di sussidi didattici speciali. Inoltre, gli esposti a valproato, hanno mostrato notevoli difficoltà del linguaggio

2004 In uno studio prospettico finlandese si osserva una riduzione notevole del quoziente intellettivo verbale nei figli delle madri esposte a valproato durante la gravidanza, in media di 14 punti in meno rispetto alle esposte a carbamazepina

2005 In un follow-up di 20 anni di 260 bambini di madri che avevano assunto farmaci antiepilettici, il valproato è stato associato con più frequenza ad autismo. L'8,9% ha una diagnosi di disturbo autistico o sindrome di Asperger

2011 In uno studio condotto in Australia, si sono registrate frequenze elevate (dal 16% al 40%) di QI molto basso (< 70) o al limite del normale (70-79) negli esposti a valproato durante il periodo di gestazione. Il valproato mostra effetti particolarmente marcati nei domini della comprensione verbale, della memoria procedurale e della velocità di elaborazione delle informazioni

2013 Un studio mostra un'incidenza del 12% dei problemi di sviluppo neurologici nei bambini di madri esposte a valproato in monoterapia (e del 15% in politerapia), rispetto al 1,9% delle madri che hanno assunto altri farmaci antiepilettici. La diagnosi più comune è il disordine di spettro autistico, spesso accompagnato da aprassia

2013 In uno studio prospettico basato sulla popolazione Danese, su più di 655.000 nati tra il 1996 e il 2006, di cui 5.437 con disturbo dello spettro autistico (2.067 con diagnosi di Autismo), i 508 figli di madri esposte a valproato durante la gravidanza hanno una prevalenza di disturbo dello spettro autistico del 4,4% e di autismo di 2,5%, equivalente a 5,2 volte il rischio nei non-esposti

2015 Un studio mostra che i bambini con esposizione prenatale a dosi superiori a 800 mg al giorno di valproato hanno un QI 9,7 punti più basso dei non esposti, e otto volte più esigenze di speciale supporto educativo. I bambini esposti a meno di 800 mg al giorno non mostrano un QI inferiore, ma hanno difficoltà del linguaggio e sei volte più bisogno di supporto educativo speciale

2017 Una revisione sistematica che include 29 studi di coorte e 5.100 bambini, conclude che il valproato, da solo o in associazione con altri farmaci, è quello che ha il più alto rischio di ritardo cognitivo, autismo e ritardo psicomotorio

Tabela 2. Specialità contenenti Valproato in commercio in Italia

Depamide, Depakin Chrono, Depakin (Sanofi SpA);

Acido valproico e sodio valproato EG (EG SpA);

Acido Valproico Sandoz (Sandoz SpA);

Acido Valproico e Sodio Valproato Ratiopharm (Ratiopharm GmbH);

Sodio Valproato Zentiva (Zentiva Italia Srl);

Depamag (Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite SpA).

