



bg

“Depakine, l'escàndol. No podia callar”

Marine Martin té 44 anys. Té epilèpsia. Des de petita prenia àcid valproic. Té dos fills. Al **1998**, abans del seu primer embaràs, va preguntar al seu neuròleg, al seu metge de família i al seu ginecòleg si el tractament podia ser un problema. Tots li van dir que no, excepte que hi havia un risc d'un 1% d'espina bífida. Va continuar prenent l'àcid valproic durant tot l'embaràs, amb ecografies de seguiment; la nena va néixer sense espina bífida.

Quan la Sra. Martin va tenir el seu segon fill, al **2002**, just en néixer li van dir que tenia hipospàdies. Des dels primers dies no dormia, i cridava durant llargues estones. Als sis mesos era evident que tenia un retard de desenvolupament neurològic. Als 3 anys li van concedir discapacitat de 80%; no parlava, s'embrutava, caminava amb dificultat i queia sovint, no coordinava els moviments de les mans. La vida era un rosari de visites a metges i rehabilitadors diversos, tres per setmana o més. (Fins i tot un metge li va prescriure metilfenidat per millorar l'atenció). La vida de tota la família estava pendent de les atencions rehabilitadores i del suport escolar i domèstic.

Sempre que preguntava als metges si la malaltia del fill podia haver estat causada per l'àcid valproic, li deien que no... Fins que un dia va descobrir que la seva filla gran també tenia dispràxia i signes d'autisme.

Al **2009**, quan el nen tenia sis anys, una tarda a casa va fer un descobriment inesperat navegant per internet. En comptes de buscar per “autisme”, com acostumava a fer, va usar els termes “medicaments”, “perillosos” i “embaràs”. Li va aparèixer el Centre CRAT (lecrat.fr), el qual informava en la seva pàgina principal que els principals causants de malformacions són la iso-

tretinoïna i l'àcid valproic. Allà mateix va aprendre que l'àcid valproic pot causar hipospàdies, trastorns del comportament, apràxia, autisme i afectació otorrinolaringològica.

“Ploro. Sóc incapaç d'aixecar-me, de separar-me de l'ordinador. A mesura que navego per aquestes pàgines, les llàgrimes em ragen galtes avall... Nedo en plena incredulitat. De tan violent que és el descobriment...”

“...Per què cap dels especialistes amb qui m'he creuat en els meus recorreguts sanitaris no m'ha esmentat la possible relació? Per què, per què, per què?...”

“...Acabo entrant a un lloc internet anglès. I llavors, rebo el cop: el nen que hi ha fotografiat és clavat que el meu fill. Tret per tret. “És el meu fill”, em dic sonada. Desfilen altres imatges de nens: tots semblen cosins, tots s'assemblen al meu fill. Aquests nens amb el llavi superior fi i el nas aixafat han estat tots intoxicats pel Depakine... Se'n diu “embriopatia per valproat”, o també “síndrome de l'anticonvulsivament”... No sabré mai quina cara hauria tingut el meu fill. L'hi han robada, li han robat la identitat... Sóc l'única a qui els meus metges no van avisar?”

El lloc internet era el de l'*Organization for Anti-Convulsant Syndrome* (OACS) del Regne Unit, que havia estat fundada per pares d'afectats... 10 anys abans! (<https://www.oacscharity.org/>).

*“Dépakine, l'escàndol”*¹ descriu el combat d'una mare per trobar les respostes que no li donaven els seus metges, i per difondre el coneixement del problema a altres famílies afectades. Un combat tenaç: va fundar l'associació de

MARINE MARTIN

DÉPAKINE,
LE SCANDALE

Je ne pouvais pas me taire
Préface d'Irène Frachon



víctimes APESAC (www.apesac.org), va buscar un advocat apropiat, i va mobilitzar els mitjans de comunicació. Malgrat les resistències i la lentitud judicials, va promoure i presentar la primera demanda col·lectiva a França contra la companyia Sanofi. Al **2016** va aconseguir que el Parlament francès votés, per unanimitat, una llei de compensació de les víctimes de l'embriopatia per Depakine, compensació garantida per l'estat però pagada per la companyia. Malgrat l'actitud passiva de l'agència reguladora francesa (ANSM) i l'EMA, finalment va aconseguir que aquesta darrera organitzés una sessió del Comitè de Farmacovigilància (PRAC) al juny de **2014**, i una sessió pública al **2017**.

Els riscos de l'àcid valproic per a l'embrió i el fetus

Des dels anys seixanta se sap que en fills de mares amb epilèpsia el risc de malformació congènita és més alt que en la població general. El 1979 ja s'havien publicat 10 estudis que mostraven un risc de malformació més alt amb valproat que amb altres fàrmacs antiepilèptics. Dues metanàlisis han conclòs que dels diferents fàrmacs antiepilèptics, el valproat és l'associat a una incidència més alta de malformacions somàtiques, de 10,73%² i 10,93%,³ respectivament (en dones sanes és de 2,3%). Aquestes malformacions són espina bífida, dismorfia facial, fenedura palatina i llavi leporí, craniosinostosi, diverses cardiopaties, atrèsia anorectal i altres urogenitals (com hipospàdies) i polidactília.

Tal com informa l'NHS britànic,⁴ apart del risc de malformacions congènites, l'ús d'àcid valproic durant la gestació augmenta el risc en el fill de:

- **menor capacitat intel·lectual,**
- **habilitats de llenguatge limitades (per parlar i per comprendre),**
- **problemes de memòria,**
- **trastorns de l'espectre autista,**
- **retard en caminar i en parlar.**

Des de quan es coneixen els greus efectes sobre el retard de desenvolupament?

A finals dels anys vuitanta s'havien descrit sèries de casos de retard del desenvolupament en nens de mares tractades amb àcid valproic durant la gestació.

1987 En un estudi publicat com a capítol d'un llibre, ja s'hi va descriure una incidència més

alta d'**afectació cognitiva** en fills de mares que havien pres valproat, comparat amb altres antiepilèptics.⁵

1999 En un estudi s'hi va observar un risc de problemes del desenvolupament neurològic 10 vegades més alt en els fills de dones que havien pres valproat durant l'embaràs, comparades amb les que havien pres altres antiepilèptics.⁶

2000 En una sèrie consecutiva de nens amb síndrome anticonvulsiva fetal i retard del desenvolupament, la majoria havien estat exposats a valproat (81%, 60% en monoteràpia), i només un 7% a carbamazepina.⁷

2001 De 594 fills de mares amb epilèpsia ateses a un centre del Regne Unit, un 30% dels fills de les que havien pres valproat durant la gestació necessitaven **ajuts educatius especials**, comparat amb un 3,2% dels de les exposades a carbamazepina i un 6,5% a altres antiepilèptics.⁸ Els autors **indicaven que els riscos ja coneguts d'espina bífida i altres malformacions podien ser només la punta d'un iceberg de més grans dimensions.**

2001 Sanofi i l'EMA coneixien aquests riscos: en aquesta data els informes PSUR (*Periodic Safety Update Report*) sobre el fàrmac ja contenien casos de **retard del desenvolupament i autisme** en nens exposats en l'úter matern.⁹

2009 De 309 fills de mares exposades a fàrmacs antiepilèptics (estudi NEAD), en el qual es van ajustar els resultats segons el QI de la mare, els fills de les exposades a valproat mostraven un important **retard del desenvolupament cognitiu** a l'edat de tres anys (de 10 punts menys en el QI), així com una prevalença sensiblement més alta de **QI de menys de 80**, en comparació dels exposats a altres antiepilèptics.¹⁰

2010 En 198 fills de dones amb epilèpsia, els exposats a valproat van mostrar un risc més alt de **retard del desenvolupament cognitiu**.¹¹

2011 Entre 210 fills de pacients amb epilèpsia d'un registre al Regne Unit, de 9 mesos a 5 anys d'edat, s'hi va observar **retard de desenvolupament** en un 40% dels exposats a valproat, un 20% dels exposats a carbamazepina i un 3% dels exposats a lamotrigina, comparat amb 4,5% dels no exposats.¹²

2011 Altres estudis indiquen que els fills de mares que van prendre valproat durant l'embaràs semblen tenir més probabilitat de rebre un diagnòstic de **TDH**.^{13,14}

2013 Una nova avaluació dels nens participants a l'estudi NEAD, a l'edat de sis anys, va confirmar que l'exposició prenatal a valproat redueix les capacitats cognitives en diversos dominis,

sobretot llenguatge i memòria, i que **l'efecte és dependent de la dosi**.¹⁵ A més, s'hi va observar una forta correlació entre el QI del fill i el de la mare amb tots els fàrmacs, excepte amb valproat.

Les dades sobre els riscos de l'exposició a valproat a través de la lactància són escasses.

Les dificultats de llenguatge i l'autisme es coneixien des dels 2000

Com s'ha dit abans, al **2001** els PSUR sobre valproat ja descrivien casos d'autisme.

2004 En un estudi multicèntric al Regne Unit, un 48% dels fills de mares que havien pres valproat, comparat amb un 23% dels fills de les que havien pres carbamazepina, necessitava **ajuts educatius especials**.¹⁶ Els exposats a valproat, a més, mostraven importants **dificultats de llenguatge** (vegeu la figura 1).

2004 En un estudi prospectiu finlandès s'hi va observar una considerable **reducció del quocient intel·lectual verbal** en els fills de mares que havien pres valproat durant l'embaràs, de 14 punts menys que els de mares que havien pres carbamazepina.¹⁷

2005 En un seguiment de 20 anys de 260 fills de mares que havien pres fàrmacs antiepilèptics, el valproat va ser l'associat amb **autisme** amb més freqüència. Un 8,9% van ser diagnosticats de **trastorn autista o de síndrome d'Asperger**.¹⁸

2011 En un estudi realitzat a Austràlia, s'hi van registrar freqüències elevades (de 16% a 40%) de **quocient intel·lectual molt baix (<70)** o al límit (70-79) en els exposats a valproat durant la gestació. El valproat va mostrar efectes especialment marcats sobre la **comprensió verbal**, la **memòria** dels procediments i la **velocitat de processament**.¹⁹

2013 Un nou estudi va mostrar una incidència de 12% de problemes de desenvolupament neurològic en fills de mares que havien pres valproat en monoteràpia (15% en politeràpia), comparat amb 1,9% en els de mares que havien rebut altres antiepilèptics. El diagnòstic més freqüent va ser **trastorn de l'espectre autista**, sovint acompanyat d'**apràxia**.²⁰

2013 En un estudi prospectiu de base poblacional danès, sobre més de 655.000 nascuts entre 1996 i 2006, dels quals 5.437 amb diagnòstic de **trastorn de l'espectre autista** (2.067 amb **autisme**), els 508 fills de mares que havien pres

valproat durant la gestació tenien una prevalença de trastorn de l'espectre autista de 4,4% i d'autisme de 2,5%, equivalent a 5,2 vegades de dels no exposats.²¹

2015 Un nou estudi va mostrar que els nens amb exposició prenatal a dosis de més de 800 mg al dia de valproat tenen un **QI 9,7 punts més baix** que els no exposats, i vuit vegades més necessitats de **suport educatiu especial**. Els exposats a menys de 800 mg al dia no mostraren un QI més baix, però tenien dificultats de llenguatge i sis vegades més necessitat de suport educatiu especial.²²

2017 Una revisió sistemàtica i metanàlisi, amb 29 estudis de cohorts i 5.100 nens, va concloure que el valproat, sol o associat amb altres fàrmacs, és el que té els riscos més alts de **retard cognitiu, autisme i retard psicomotor** (apràxia).²³

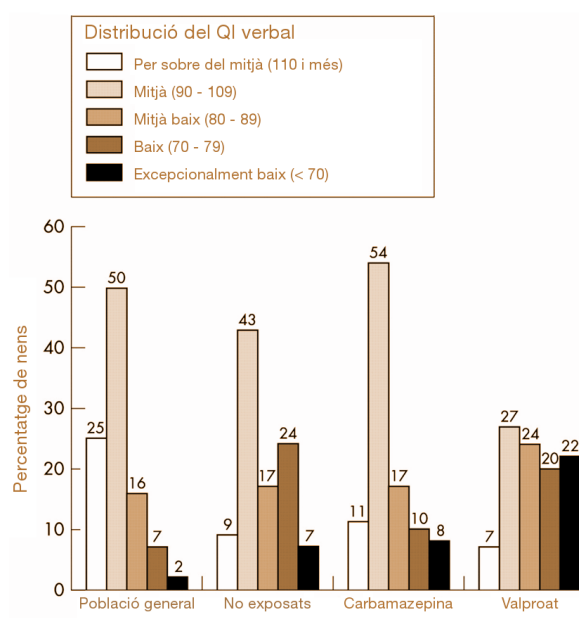


Figura 1.- Al 2004 ja es coneixia que l'àcid valproic afecta considerablement més que altres antiepilèptics els valors de quocient intel·lectual verbal (Adab et al 2004).

La prevalença elevada també es coneixia des de feia temps

Com s'indica més amunt, els estudis publicats a partir del 2001 ja mostraven una **incidència elevada de retard del desenvolupament cognitiu i motor en fills de dones que havien rebut valproat** durant l'embaràs. No obstant, el valproat continuava essent prescrit a dones gestants o en edat fèrtil. La MHRA britànica estima que al Regne Unit entre 2010 i 2012 un 10% de les usuàries eren dones en edat fèrtil.²⁴

A França es calcula que entre 1967 i 2014 unes 41.000 dones gestants van rebre el fàrmac, amb el resultat d'11.500 afectats (vegeu el Quadre 1).

Per tant, en els darrers anys a Europa desenes de milers de dones gestants han rebut valproat. Atès que la incidència de malformació somàtica (10%) i la de problemes del desenvolupament cognitiu i motor (30-40%) són elevades, **estimem, com APESAC i OACS, que el nombre d'afectats és de l'ordre de desenes de milers.**

Reacció tardana, lenta i tèbia

Malgrat que **als 2000 ja hi havia estudis sòlids** que senyalaven que un 30 a 40% dels nens amb exposició prenatal a valproat pateix retard mental, trastorns de l'espectre autista i/o problemes de coordinació motora, **ni la companyia farmacèutica ni les autoritats reguladores van aplicar mesures per aturar el desastre.**

L'EMA no va abordar el problema fins al **2014**, i ho va fer per la pressió d'APESAC a través de l'ANSM (vegeu el Quadre 1).²⁵

A l'octubre l'EMA²⁶ i l'AEMPS²⁷ van recomanar que s'evités el valproat en nenes i dones amb capacitat de gestació o embarassades i van obligar a reforçar la informació dels envasos i els prospectes, però sense posar en dubte la indicació de trastorn bipolar. Aquestes mesures no van acabar amb l'ús de l'àcid valproic en dones embarassades.

APESAC també va aconseguir que el **2017** l'EMA revisés **l'efectivitat de les mesures proposades al 2014**. A França, els afectats van aconseguir que des de març de 2017 tots els envasos de Depakine portin un **pictograma** d'avertiment sobre els riscos del fàrmac si el consumeixen dones embarassades (vegeu la figura 2).



Figura 2. Pictogrames d'avertiment sobre els riscos de l'ús durant la gestació.

Quadre 1. Desenes de milers de casos de malformacions congènites i retard del desenvolupament.

Al 2014 un informe de l'EMA va concloure que:²⁵

- La **incidència de malformacions somàtiques** amb valproat en monoteràpia és de **10,73%**, i fins de **25%** en politeràpia; aquestes incidències són considerablement més altes que amb altres fàrmacs antiepilèptics.
- La incidència de **retard del desenvolupament cognitiu**, motor i en el llenguatge (parla i comprensió) i memòria és de **30 a 40%**.
- L'exposició prenatal a valproat, comparada amb l'exposició a altres fàrmacs antiepilèptics, dona lloc a **7-10 punts menys en les proves de QI**.
- El risc d'**autisme** és de cinc vegades més que amb altres antiepilèptics.
- La incidència de **TDAH** és de **21,4%** (menor nombre d'estudis).
- **Sanofi tenia registrats 699 casos de retard cognitiu o motor, associat a autisme i TDAH**, en la seva base de dades de farmacovigilància. No s'informa de si els havia notificat a l'EMA.

APESAC estima que a França entre 1967 i 2014, unes 41.000 dones gestants van prendre àcid valproic. Entre els 28.800 nascuts vius, **11.500 van resultar afectats**, per malformació, per retard del desenvolupament neurològic i cognitiu, o per ambdues. [Més dades sobre França.](#)

L'OACS britànica calcula que al Regne Unit hi va haver **77.000 nens afectats** per malformacions o per retard del desenvolupament atribuïts a àcid valproic. Els informes de l'agència britànica i del Parlament britànic²⁴ eviten concretar un nombre de víctimes.

No coneixem dades sobre el que hagi pogut succeir a Espanya.

Finalment, al **febrer de 2018**, l'EMA i l'AEMPS han publicat comunicats^{28,29} on **reconeixen la manca d'efectivitat de les mesures adoptades al 2014** i fan recomanacions més contundents: el valproat no pot ser utilitzat en dones embarassades i no pot ser utilitzat per al trastorn bipolar en dones en edat fèrtil. No obstant, l'AEMPS es queda curta: l'EMA recomana incorporar advertiments ben visibles als envasos; l'AEMPS ni en parla.

A Espanya?

Al desembre de 2014, Sanofi va enviar una carta informativa a professionals sanitaris, serveis de farmàcia, oficines de farmàcia i algunes societats mèdiques, per encàrrec de l'AEMPS. Al maig de 2015 l'AEMPS va modificar les fitxes tècniques i els prospectes, per incloure-hi informació sobre "el risc de trastorns evolutius" i anomalies congènites, sense fer-hi esment de la freqüència. Al juny de 2015 Sanofi va distribuir "materials de minimització de riscos" a professionals i societats científiques, i al juliol de 2016 una targeta d'informació per a les pacients. No s'ha informat sobre l'impacte d'aquestes mesures, però al 2018 l'AEMPS ha reconegut que no han estat efectives.

Els materials informatius no eviten les embriopaties. Les notes informatives no arriben a tots els professionals. Estan escrites en un llenguatge abstrús. Són documents que tenen sempre el mateix format, tant si informen d'un risc de retard cognitiu greu que afecta a un 30 a 40% dels fills de dones que han pres valproat durant la gestació, com si informen d'un risc d'efecte indesitjat rar d'un fàrmac d'ús restringit. **Cap dels materials informatius esmentats no deia clarament que l'embriopatia per valproat és freqüent i que pot ser molt greu.** Les notes informatives espolsen la responsabilitat dels reguladors i de les companyies, però no tenen efecte preventiu.

Per exemple, la MHRA britànica va estimar que entre 2010 i 2012, quan el problema ja era públic al Regne Unit, un 10% de les persones que van consumir valproat van ser dones en edat fèrtil. Al 2016, una enquesta va mostrar que un 20% de les dones amb epilèpsia que estaven prenent valproat no eren conscients dels riscos d'aquest fàrmac en l'embaràs. El mateix 2016, la MHRA va elaborar materials informatius per a professionals sanitaris, usuàries i prescriptors, i va modificar els envasos de manera que els advertiments de perill fossin més clars. Al 2017, però, la mateixa MHRA reconeixia que la situació no havia canviat gaire: un 18% no coneixien

els riscos i un 28% van respondre que no havien estat informades d'aquests riscos.²⁴

No sabem que el *Comité de Seguridad de Medicamentos* (CSMUH) de l'AEMPS hagi fet cap acció per conèixer el grau d'ús de l'àcid valproic en dones en edat fèrtil, quantes dones gestants en prenen (i per a quina indicació), així com el nombre de gestacions exposades a terme, interrupcions voluntàries de l'embaràs, i la incidència i tipus de les malformacions i de retard del desenvolupament cognitiu i motor. Per analogia amb les dades de França i del Regne Unit, **estimem que el nombre de víctimes deu ser de l'ordre de milers.**

Malgrat que el valproat hauria de ser un medicament d'ús molt restringit, a Espanya, entre 2008 i 2016, el seu consum va augmentar d'1,68 a 1,92 DDD per 1.000 habitants i dia.³⁰ Això equivaldria a unes 90.000 persones tractades diàriament, per terme mitjà (o potser més, perquè la DDD del valproat és d'1,5 g, probablement més alta que la dosi mitjana consumida). Si a Espanya fos aplicable l'estimació de 10% de l'MHRA, hi hauria com a mínim unes 9.000 dones en edat fèrtil que reben valproat de manera crònica. No se sap quin percentatge d'aquestes dones reben valproat per al tractament del trastorn bipolar.

Tampoc no sabem si l'AEMPS ha donat orientacions als serveis sanitaris per a la identificació dels afectats entre els nens (i adults) atesos al sistema de salut. Si està fent un seguiment de la utilització d'àcid valproic. Si s'ha plantejat retirar l'autorització de l'àcid valproic per al tractament del trastorn bipolar. Si s'ha plantejat incloure pictogrames als envasos d'àcid valproic. De fet, a la pàgina del CSMUH del lloc web de l'AEMPS no hi ha la memòria de 2017; tampoc no s'hi troben les actes de les reunions, de cap any.

Ens preguntem quantes dones en edat fèrtil estan rebent àcid valproic sense ser conscients dels seus riscos. Quantes mares i pares viuen culpabilitzats sense saber a què es deuen els problemes del seu fill. Quin és el grau de coneixement del problema, en termes de gravetat i de freqüència, que tenen els prescriptors. Si els gestors dels sistemes sanitaris **són conscients del fet que la prescripció d'àcid valproic és una pràctica d'alt risc, comparable al de la talidomida.**

Encarregar a la companyia fabricant que informi sobre els riscos del valproat a prescriptors, altres professionals i usuàries seria com encarregar l'educació sanitària sobre els perills del tabac a una companyia tabaquera, i només complica les coses: vegem tot seguit la promoció comercial de Depakine que fa Sanofi.

La publicitat de Sanofi a Espanya

Tal com es pot veure a la fotografia adjunta, distribuïda el passat 12 de desembre en una “revista mèdica”, Sanofi fa una publicitat enganyosa que implica riscos gravíssims. La perillositat de Depakine Crono[®] és despatxada amb el triangle negre invertit a què obliga la llei (el significat del qual és desconegut per a la majoria dels metges i per a les dones en risc), i una nota en lletra minúscula, apavrentment imposada per la normativa, que diu que aquest medicament està subjecte a seguiment addicional i que “és prioritària” la notificació de sospites de reaccions adverses. Per augmentar la confusió, l’anunci conté altres tres marques de medicaments, de manera que tot sembla limitat a una recomanació general de notificar “sospites de reaccions adverses”. Ni una paraula sobre riscos per a dones en edat fèrtil. De quin benestar parla Sanofi? De quins assoliments que generen confiança? També del benestar de les dones víctimes de l’Agregal[®]?

Potser és encara més preocupant que no coneixem de cap iniciativa de l’AEMPS ni de les CCAA per retirar aquesta publicitat escandalosament cínica i perillosa, ni per informar la població dels greus riscos de l’àcid valproic si és consumit durant l’embaràs.

Perspectiva històrica

Es calcula que entre 1957 i 1961 a Europa, la talidomida va causar uns 12.000 casos de focomèlia (més un nombre indeterminat d’altres malformacions³¹), dels quals en van sobreviure uns 5.000.³² El que ningú no té inconvenient a qualificar de “tragèdia de la talidomida” va conduir a modificacions de les legislacions sobre medicaments a tot el món, la més important de les quals va ser l’establiment de sistemes de farmacovigilància als anys seixanta (a Espanya als vuitanta), basats en la notificació de sospites de reaccions adverses, la targeta groga. L’objectiu era que mai més no pogués tornar a passar una cosa semblant, perquè es disposaria de sistemes de detecció precoç dels efectes indesitjats dels medicaments, que permetrien actuar si apareixia algun problema imprevist de “seguretat”.

Semblava que no podia tornar a passar, que la població està protegida pels sistemes de farmacovigilància gestionats per les agències reguladores. Però ha passat. El nombre d’afectats de retard mental i neurològic, trastorns de l’espectre autista, apràxia i altres patologies només a Europa podria ser de desenes de milers.

Moltes d’aquestes persones patiran discapacitat greu durant tota la vida. **El nombre d’afectats és superior al de la talidomida.**

Tot i que l’elevada incidència i la gravetat de l’embriopatia per valproat eren conegudes des dels 2000, durant anys ha continuat augmentant el nombre de víctimes, sense que companyia ni reguladors fessin res per evitar-ho.

Parlem de “la tragèdia de la talidomida” com si fos una llegenda, això va passar fa més de 50 anys. Però “L’Escàndol del Depakine” ens obliga a reconèixer que no ho hem copsat a temps. L’informe oficial de l’Agència Francesa de Medicaments (ANSM) reconeix que al 2015 hi havia 934 publicacions sobre embaràs i àcid valproic a Medline.³³ Les “proves” eren del domini públic. L’informe conclou: “A França i a Europa les alertes han estat **motivades més per senyals exògens, sobretot mediàtics, que per una anàlisi de les dades de farmacovigilància i de les publicacions científiques**”.

Sembla un misteri: en la societat de la informació el coneixement sobre el problema s’havia anat acumulant sense que ningú no fes res per aturar-lo. Tot i això, les publicacions existien i s’hi podia accedir. Els estudis hi eren, els riscos eren coneguts. Però la informació no es va convertir en coneixement.

Sembla un misteri: en la societat de la informació el coneixement sobre el problema s’havia anat acumulant sense que ningú no fes res per aturar-lo. Tot i això, les publicacions existien i s’hi podia accedir. Els estudis hi eren, els riscos eren coneguts. Però la informació no es va convertir en coneixement.

La farmacoepidemiologia publicada ofereix dades maquillades en etiquetes diagnòstiques poc explícites, presenta riscos relatius sense esment de la incidència i abusa de l’especulació sobre el refinament metodològic, en detriment de la consideració dels danys sobre la salut de les persones.

Des de l’època de la talidomida no sols han canviat les legislacions i s’han constituït sistemes de farmacovigilància. S’ha desenvolupat un gran mercat de la farmacoepidemiologia, generosament finançat per la indústria, que produeix resultats en gran part secrets i publicats de manera selectiva, en el context d’una legislació proindustrial i contrària a l’obligació de protegir la salut de la ciutadania que tenen els poders públics.³⁴

Hem de reconèixer que els escassos mitjans que una institució com la FICF dedica a fer un seguiment de les publicacions sobre efectes indesitjats de medicaments no ens han permès adonar-nos de la magnitud del problema quan ja era evident. Al mateix temps, constatem tristament que no podem identificar cap altra institució que n'hagi advertit.

No sols crida l'atenció la tardança de les institucions a reaccionar, també la tebiesa de la reacció. A Espanya no s'ha introduït cap pictograma als envasos de valproat. No s'ha fet un esforç per informar els professionals i la ciutadania.

No se sap si l'AEMPS ha fet algun estudi per determinar el nombre de víctimes i per avaluar l'efectivitat de les mesures restrictives aplicades al valproat des de 2004.

Les persones afectades i les seves famílies necessiten el reconeixement del mal fet i la solidaritat de la societat. Cal garantir-los un ple suport psicològic, mèdic i rehabilitador, escolar i social. Cal demanar responsabilitats a Sanofi per no haver actuat quan coneixia el problema i per la promoció indiscriminada que continua fent de Depakine. Cal que la ciutadania conegui què ha passat.

Bibliografia

1. Martin M. Dépakine, le scandale. Je ne pouvais pas me taire. Paris. Robert Laffont, 2017.
2. Meador K, Reynolds MW, Crean S, et al. *Epilepsy Res* 2008; 81: 1-13.
3. Bromley RL, Weston J, Marson AG. *JAMA* 2017; 318: 1700-01.
4. NHS Choices.
5. Hattig H, Helge H, Steinhausen HC. A: Wolf P, et al, dirs. *Advances in epileptology*. Vol 16. Nova York: Raven Press 1987; 579-81.
6. Ohtsuka Y, Silver K, Lopes-Cendes I, et al. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 2): 296.
7. Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, et al. *J Med Genet* 2000; 37: 489-97.
8. Adab N, Jacoby A, Smith D, Chadwick D. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 15-21.
9. *Rev Prescrire* 2017; 37: 705.
10. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 1597-605.
11. Bromley RL, Mawer G, Love J, et al. *Epilepsia* 2010; 51: 2058-65.
12. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, et al. *Arch Dis Child* 2011; 96: 643-47.
13. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 240-46.
14. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 308-15.
15. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al. *Lancet Neurol* 2013; 12: 244-52.
16. Adab N, Kini U, Vinten J, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1575-83.
17. Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hillesmaa V, et al. *Neurology* 2004; 62: 28-32.
18. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH, et al. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 551-55.
19. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, et al. *J Int Neuropsychol Soc* 2011; 17: 133-42.
20. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 637-43.
21. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, et al. *JAMA* 2013; 309: 1696-703.
22. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, et al. *Neurology* 2015; 84: 382-90.
23. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, et al. *BMJ Open* 2017; 7: e017248.
24. Valproate and fetal anti-convulsant syndrome. House of Commons Library.
25. EMA. Valproate Art. 31. 9 d'octubre de 2014.
26. EMA. 21 de novembre de 2014.
27. AEMPS. Octubre de 2014.
28. EMA/67672/2018. 9 de febrer 2018.
29. AEMPS. 13 de febrer de 2018.
30. AEMPS. Informe de utilización de medicamentos U/EPIL/V1/, 11 de setembre de 2017.
31. Taussig HB. *JAMA* 1962; 180: 1106-14.
32. Tuffs A. *BMJ* 2007; 334: 933.
33. ANSM. Juliol de 2017.
34. Butlletí Groc 2017; 30: 9-14.
35. AQUAS. 27 de desembre de 2010.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redactora en cap** Montserrat Bosch.

Comitè de redacció M Bosch, I Danés.

Comitè editorial A Agustí, C Asensio, JM Castel, G Cereza, E Diogène, A Figueras, I Fuentes, L Ibáñez, D Rodríguez, X Vidal.

Maquetació C Figuerola.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 489 41 05. www.icf.uab.cat. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús saludable dels medicaments.

Els articles i notes publicats a Butlletí Groc no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense autorització escrita.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Les peticions de subscripció s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia.



Centre Col·laborador de l'OMS
per a la Recerca i la Formació
en Farmacoepidemiologia



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.

- L'àcid valproic (valproat) va ser comercialitzat l'any 1970 per al tractament de l'epilèpsia. L'any 1987 es va autoritzar també per al tractament del trastorn bipolar.
- Des de principis dels anys setanta se sap que el seu ús durant l'embaràs implica un risc de **malformació congènita** somàtica més alt que el d'altres fàrmacs antiepilèptics. **La incidència és d'11%**.
- Des dels vuitanta, se sap que l'àcid valproic consumit durant la gestació produeix **retard del desenvolupament neurològic i cognitiu** de la descendència, sovint acompanyat d'**autisme**, amb una **incidència de 30 a 40%**.
- El nombre de víctimes s'estima en desenes de milers a França i Regne Unit. No es coneixen dades sobre la situació a Espanya.
- Malgrat aquesta evident perillositat, el coneixement sobre la magnitud i la gravetat d'aquestes efectes és escàs. Moltes dones gestants continuen rebent àcid valproic, per al tractament de l'epilèpsia o del trastorn bipolar (una indicació autoritzada difícil de comprendre, atès que hi ha alternatives farmacològiques per al seu tractament).
- Sanofi continua promovent la prescripció de Depakine, sense informar adequadament sobre els riscos de malformació i de retard mental.

Què podrien fer l'AEMPS i les autoritats sanitàries, que encara no han fet, per protegir la salut pública?

- Donar publicitat a la nota del PRAC de l'EMA, i corregir les omissions de la Nota Informativa de febrer de 2018.
- Perseguir i sancionar la publicitat de Sanofi per amenaça greu de la salut pública.
- Informar la població: introduir els pictogrames de perill en l'embaràs als envasos de valproat.
- Prohibir a Sanofi que faci promoció "professional" i publicitat sobre valproat.
- Retirar la indicació de tractament del trastorn bipolar.
- Estimar el consum d'àcid valproic per dones gestants, recomptar les víctimes, identificar-les i establir mecanismes de compensació de danys.
- Coordinar-se amb els gestors del sistema sanitari a les diferents CCAA per endegar mesures per evitar la prescripció d'àcid valproic a dones en edat fèrtil (per ex., prescripció mèdica restringida prevista en la legislació).
- Exigir a Sanofi el reconeixement de la seva responsabilitat i la reparació del mal fet, en termes de pagament de compensacions i altres mesures de protecció de les víctimes i les seves famílies.

Què haurien de fer els sistemes sanitaris?

- De manera immediata, incloure filtres i advertiments al sistema de prescripció electrònica de medicaments, de manera que aturi la renovació automàtica de prescripcions i impedeixi els inicis de tractament en dones en edat fèrtil.
- Informar els metges, i sobretot els que hagin prescrit àcid valproic a dones en edat fèrtil, i instar-los a revisar la necessitat del tractament farmacològic, o a considerar les alternatives existents.
- Retirar de les webs dels departaments de salut i altres institucions les guies de pràctica clínica sobre tractament del trastorn bipolar (com ara la de l'AQuAS)³⁵ que inclouen l'àcid valproic com a una possible alternativa terapèutica. (L'AQuAS ha retirat la seva guia el dia abans de la publicació d'aquest Butlletí)
- Examinar el consum d'àcid valproic per dones en edat fèrtil i dones embarassades, per conèixer-ne la prevalença, les indicacions, durades del tractament i dosis prescrites.
- Elaborar materials informatius per a les dones en edat fèrtil que no obstant rebin àcid valproic, per tal que el metge els hi lliuri junt amb la prescripció en els rars casos en què sigui necessària.