

26. august 2010
EMA/809287/2009 Rev.
EMA/H/A-31/1163
EMA/H/A-6(12)/1147

Spørgsmål og svar vedrørende vurdering af lægemidler indeholdende valproat til brug ved bipolar lidelse

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en vurdering af sikkerheden og virkningen af valproat til behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse. Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler (CHMP) konkluderede, at fordelene ved valproat ved denne lidelse opvejer risiciene, og at alle markedsføringstilladelser til lægemidler indeholdende valproat i Europa skal ændres, så der medtages information om behandling af maniske episoder ved bipolare lidelser, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres.

Undersøgelsen fandt sted inden for rammerne af en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31¹.

Hvad er valproat?

Valproat er et salt (natrium eller seminatrium) af valproinsyre, et lægemiddel til behandling af epilepsi, som også kan anvendes til patienter med bipolar lidelse. Det er en mental lidelse, der forårsager skiftende perioder med højt humør (mani) og depression. Det vides ikke helt, hvordan valproinsyre virker, men det er velkendt, at det øger aktiviteten af neurotransmitteren gamma-aminosmørsyre (GABA) ved at øge mængden af GABA i hulrummene mellem nervecellerne. Neurotransmittere er kemikalier, som sætter nervecellerne i stand til at kommunikere med hinanden. En forøgelse af GABA i hjernen medfører en stabilisering af humøret, og dette bidrager til at kontrollere de maniske episoder (meget højt humør), der er forbundet med bipolar lidelse.

Lægemidler indeholdende valproat har kunnet få siden midten af 1960'erne. De markedsføres i alle EU's medlemsstater under forskellige handelsbetegnelser, herunder Depakin/Deprakin, Depakot og Epilim og som generiske lægemidler.

Hvorfor blev brugen af valproat ved bipolar lidelse vurderet?

Den 15. april 2008 ansøgte det selskab, som markedsfører Valproat Ratiopharm Chrono, et generisk lægemiddel indeholdende valproat, der anvendes som epilepsimedicin, den tyske lægemiddelfmyndighed om at udvide anvendelsen heraf til at omfatte "akut behandling af maniske episoder og forebyggelse af genfremkomst heraf hos patienter med bipolar lidelse". Denne udvidelse

¹ Artikel 31 i direktiv 2001/83/EF med senere ændringer, henvisning på grund af interesse for Fællesskabet.

var i overensstemmelse med det referencelægemiddel, som det generiske lægemiddel er baseret på. Den 9. marts 2009 gjorde den nederlandske lægemiddelmyndighed imidlertid indsigelse mod denne ændring². Man var bekymret over, at de data, der var fremlagt til støtte for denne brug, var for begrænsede.

Den 16. april 2009 gav den nederlandske myndighed ligeledes udtryk for generel bekymring med hensyn til virkningen og sikkerheden af valproinsyre og valproat ved denne indikation, idet den bemærkede, at der var forskelle mellem medlemsstaterne i markedsføringstilladelserne til denne indikation. Den anmodede derfor CHMP om at gennemføre en fuldstændig vurdering af benefit/risk-forholdet for valproinsyre og valproat ved behandling og forebyggelse af maniske episoder ved bipolar lidelse og om at afgive udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende valproat bør ændres i hele EU.

Hvilke data vurderede CHMP?

Udvalget vurderede oplysninger fremsendt af virksomheder, der fremstiller lægemidler indeholdende valproat, til støtte for brugen af lægemidler indeholdende valproat ved bipolare lidelser. Disse oplysninger omfattede publicerede artikler om resultaterne af 16 kliniske undersøgelser af valproat til akut behandling af maniske episoder (enten alene eller som kombinationsbehandling) og forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden hos patienter med bipolar lidelse.

Hvilke konklusioner traf CHMP?

CHMP bemærkede, at indikationen var godkendt i 25 medlemsstater i EU. De undersøgelser, som virksomhederne fremlagde, viser, at der er nogen evidens for valproats virkning ved akut behandling af maniske episoder, hvilket fremgår af placebokontrollerede undersøgelser af tre ugers varighed. Evidensen for anvendelse af valproat til vedligeholdelsesbehandling til forebyggelse af akutte maniske episoder er mere begrænset, da der ikke er foretaget sammenligning med placebo. Generelt er de fremlagte data ikke tilstrækkelige til at understøtte brugen af valproat som førstevalgsbehandling. CHMP anbefalede brugen af valproat til behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse hos patienter, som ikke kan tåle lithium (et andet lægemiddel, der anvendes ved bipolare lidelser).

På grundlag af evalueringen af de data, der foreligger i øjeblikket, og den videnskabelige drøftelse i udvalget konkluderede CHMP, at fordelene ved lægemidler indeholdende valproat til behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres, fortsat opvejer risiciene, og anbefalede derfor, at alle markedsføringstilladelser til disse lægemidler ændres til enten at omfatte eller ændre indikationen. CHMP konkluderede ligeledes, at indikationen for forebyggelse af tilbagevenden af humørepisoder ikke var berettiget på grundlag af de fremsendte data.

Fortsættelse af behandling efter den maniske episode kan dog overvejes hos patienter, som har responderet godt på valproat.

Denne ændring gælder også generiske lægemidler, herunder Valproat Ratiopharm Chrono.

Da bipolar lidelse hovedsageligt optræder hos voksne, gælder ændringen ikke flydende formuleringer af valproat til brug hos børn.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 26. august 2010.

² Denne indsigelse blev fremsat som en henvisning i henhold til artikel 6, stk. 12, i forordning (EF) nr. 1084/2003 med senere ændringer, henvisning om ændring af en markedsføringstilladelse.

Rapportør:	Dr. Martina Weise (DE)
Medrapportør(er):	Dr. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Startdato for indbringelsen:	23. april 2009
Dato for virksomhedens svar:	3. august og 26. oktober 2009
Dato for udtalelse:	17. december 2009