

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER OG INDLÆGGSSEDLER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN VIDENSKABELIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE VALPROINSYRE/VALPROAT (se bilag I)

Bipolær lidelse er en svær psykisk lidelse, som er kendetegnet ved tilbagevendende episoder af mani og depression. Denne tilbagevendende affektive lidelse forårsager væsentlige gener og dysfunktion, og det er en af de 30 hyppigste grunde til funktionstab på verdensplan.

Behandlingen af bipolær lidelse omfatter styring af den aktuelle humørsvingningsepisode og forebyggelse af efterfølgende humørsvingningsepisoders tilbagevenden. Selv om der ikke er klarhed over bipolær lidelses patogenese, ved man, at humørstabiliserende lægemidler såsom valproat kan forebygge en tilbagevenden af denne.

Blandt de humørstabiliserende lægemidler har lithium den længste resultatliste og er derfor et rimeligt førstevalg. Man anslog dog for nylig, at op til 40 % af patienterne med bipolær lidelse ikke responderer på eller responderer i utilstrækkelig grad på en passende lithiumbehandling. Hertil kommer, at der er en betydelig risiko som følge af dette stofs snævre terapeutiske indeks. Krampestillende lægemidler bliver i stadig større grad et alternativ.

Valproat er et velkendt antiepileptisk stof. I de fleste af EU's medlemsstater er valproat (som valproinsyre, natriumvalproat og seminatriumvalproat) også godkendt til behandling af patienter med bipolær lidelse (valproat er godkendt i 25 europæiske lande, i 21 lande som førstevalgsindikation).

Nederlandene gav udtryk for betænkeligheder med hensyn til en effektiv og sikker brug af lægemidler indeholdende valproinsyre/valproat til akut behandling af maniske episoder og forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden hos patienter med bipolær lidelse. Det blev understreget, at selv om indikationen er godkendt i mange medlemsstater, er vedvarende virkning både ved akut mani og i forbindelse med forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden ikke blevet klart påvist i veltilrettelagte kliniske undersøgelser, som opfylder kravene i CHMP's "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder" (CPMP/EWP/567/98).

1. Virkning

1.1 *Mani*

Indehaverne af markedsføringstilladelsen fremlagde resultaterne af adskillige offentliggjorte undersøgelser til støtte for den bipolære indikation. Evidensen for valproats virkning ved behandling af bipolær lidelse kommer fra 16 randomiserede, komparative, dobbeltblindede eller åbne kliniske undersøgelser.

Disse undersøgelser omfattede næsten 2 500 patienter, hvoraf over 1 400 fik valproat. Som sådan udgør dette en af de største mængder af kliniske undersøgelsesdata om farmakoterapi i forbindelse med bipolær lidelse. Hertil kommer, at valproat er blevet anvendt som referencesammenligningsbehandling i mange fase III-undersøgelser af atypiske antipsykotiske lægemidler til behandling og forebyggelse af mani.

Ud fra de fremlagte litteraturreferencer kan det konkluderes, at der er dokumentation for valproats virkning ved akut behandling af maniske episoder, hvilket er blevet påvist i placebokontrollerede undersøgelser af tre ugers varighed. Der er ligeledes en vis dokumentation for virkningens bevarelse ved behandling af akutte maniske episoder (op til 12 uger), selv om 12-ugers undersøgelserne ikke

omfatter en placebogruppe, hvilket er en mangel. De foretagne undersøgelser påviser med andre ord valproats virkning ved behandling af akut mani over 21 dage, men dokumentationen for en bevarelse af behandlingens virkning ved op til 12 ugers behandling betragtes ikke som fuldstændig.

I overensstemmelse med CHMP's anbefaling for lægemidler indeholdende valproat skal indikationen tilpasses som følger på grund af begrænsningerne og manglerne ved dataene fra de kliniske undersøgelser, eftersom analysen var baseret på relativt gamle kliniske undersøgelser:

"Behandling af maniske episoder ved bipolær lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres. Fortsættelse af behandling efter en manisk episode kan overvejes hos patienter, som har responderet på valproat ved akut mani."

1.2 Forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden

Hvad angår forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden, er dokumentationen for valproats virkning hovedsagelig baseret på to dobbeltblindede undersøgelser med en vedligeholdelsesperiode af henholdsvis 52 ugers og 20 måneders varighed (Bowden *et al.*, 2000 og Calabrese *et al.*, 2005).

Mens Bowden-undersøgelsen, der var lithium- og placebokontrolleret, ikke påviste en statistisk signifikant forskel, når det gælder det primære effektmål (den tid, der går, inden en humørsvingningsepisode finder sted igen), havde patienter behandlet med valproat bedre resultater med hensyn til adskillige sekundære effektmål end de patienter, der fik lithium eller placebo. Efter 12 måneders behandling, der var indledt efter en manisk indeksepisode, var 41 % af de patienter, der blev behandlet med valproat, stadig i bedring sammenlignet med 24 % af patienterne i lithiumgruppen og 13 % af patienterne i placebogruppen. Der blev foretaget post hoc-analyser af den store Bowden-undersøgelse. Mens der i den oprindelige analyse af den tid, der går, inden henholdsvis en humørsvingningsepisode eller depressiv episode finder sted igen, ikke var nogen signifikant forskel i de tre behandlingsgrupper, viste post hoc-analyserne, at patienter, der blev behandlet med valproat, udgik af undersøgelsen som følge af en humørsvingningsepisode i signifikant mindre grad end patienter, der fik placebo, mens den respektive forskel ikke var statistisk signifikant sammenlignet med de lithiumbehandlede patienter.

I den toarmede undersøgelse, der blev foretaget af Calabrese og medarbejdere (2005), klarede patienterne i valproatgruppen sig bedre for så vidt angik adskillige virkningsparametre sammenlignet med lithiumgruppen (på en statistisk ikke-signifikant måde). Der var dog signifikant flere patienter i lithiumgruppen, som oplevede forskellige bivirkninger (tremor, polyuri, polydipsi), sammenlignet med valproatgruppen. Det kunne være et kritisk punkt, at sidstnævnte undersøgelse ikke var placebokontrolleret. Brugen af lithium ved bipolær lidelse, navnlig til forebyggelse af tilbagevenden, er dog den etablerede behandlingsstandard.

Konklusionen er, at forebyggelse af tilbagevenden af mani ikke er blevet påvist. De to undersøgelser af forebyggelse af tilbagevenden er af tilstrækkelig varighed og har et aktivt sammenligningslægemiddel, sådan som det kræves i de europæiske retningslinjer. I den ene undersøgelse er der dog ikke medregnet en kort placeboarm, hvilket er en mangel, og det rejser tvivl om resultaternes gyldighed. Desuden viste undersøgelsen af den tid, der går, inden en manisk episode optræder igen, ikke nogen statistisk signifikante forskelle. Dokumentationen for valproats virkning til forebyggelse af humørsvingningsepisoder er således ikke helt overbevisende ud fra de gennemførte kliniske undersøgelser.

1.3 Kemiske former og formuleringer af valproat

På baggrund af de fremsendte data kan det ikke konkluderes, at valproats virkning til den indikation, der ansøges om, afhænger af den kemiske form eller formulering. I overensstemmelse med klinisk praksis og dosisanbefalingerne skal den daglige dosis desuden tilpasses individuelt til den kliniske

respons i et specifikt dosisinterval, og den laveste effektive dosis skal anvendes til forebyggelse af tilbagevenden ved bipolar lidelse. Teoretisk set kan formuleringer med langsom frigivelse være fordelagtige, når det gælder overensstemmelsen, og også når det gælder om at undgå høje plasmaniveauer, som ledsages af hyppige bivirkninger.

2 Sikkerhed

2.1. Generel sikkerhed

De foreliggende undersøgelser af brugen af valproat til behandling af patienter med bipolar lidelse viste, at lægemidlet generelt er veltolereret, og de gav ikke anledning til uventede betænkeligheder ved sikkerheden. Valproats sikkerhedsprofil er velbeskrevet efter 40 års erfaring med behandling af epilepsi. De største potentielt alvorlige betænkeligheder ved sikkerheden er leverfunktionsnedsættelse og pancreatitis. Overvågningen efter markedsføringen har ikke vist nogen uventede signaler. Specifikke undersøgelser har vist, at det er sikkert at anvende valproat sammen med antipsykotiske lægemidler. Desuden har man ikke identificeret nogen specifikke sikkerhedsproblemer i undersøgelser, hvor der samtidig blev givet antidepressive lægemidler.

Bivirkninger

Ud fra den fremlagte litteratur og erfaringerne efter markedsføringen foreslås det, at bivirkningerne "kvalme", "sedation" og "ekstrapyramidale lidelser" medtages i produktresuméets punkt 4.8 om bivirkninger. Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal konsultere deres respektive sikkerhedsdatabaser og tilføje, hvor hyppigt ovennævnte yderligere bivirkninger forekommer.

Graviditet

En teratogen risiko forbundet med brugen af valproat hos gravide kvinder, herunder en risiko for forsinket intellektuel udvikling, er blevet observeret efter *in utero*-eksponering for valproat. Derfor må valproat ikke bruges til behandling af maniske episoder hos gravide kvinder eller kvinder, der planlægger at blive gravide, medmindre sikrere alternativer viser sig at være virkningsløse eller ikke tolereres. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception.

Suicidalitet

I lyset af resultaterne af den amerikanske Food and Drug Administrations metaanalyse af kliniske undersøgelsesdata om antiepileptiske lægemidler og i lyset af de spontane indberetninger og indberetninger omtalt i litteraturen konkluderede arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning i 2008, at alle antiepileptiske lægemidler kan være forbundet med en lav risiko for selvmordstanker og selvmordsadfærd. På baggrund af den dokumentation, der var tilgængelig for arbejdsgruppen vedrørende lægemiddelovervågning, blev det besluttet, at produktresuméerne for alle antiepileptiske lægemidler i hele EU skal ændres med hensyn til suicidalitet, og at der skal tilføjes en advarsel.

2.2 Risikostyringsplan

Behovet for en risikostyringsplan blev drøftet med indehaverne af markedsføringstilladelsen. I betragtning af, at de godkendte valproatlægemidler i de forskellige EU-medlemsstater muligvis ikke alle omfatter indikationen "bipolar lidelse", nåede CHMP til enighed om følgende:

Indehaverne af markedsføringstilladelsen for godkendte lægemidler indeholdende valproinsyre/valproat, som ansøger om den nye indikation, fremsender en risikostyringsplan til de nationale kompetente myndigheder i de respektive medlemsstater. Risikostyringsplanens indhold, målsætninger og gennemførelse skal drøftes mellem de berørte indehavere af markedsføringstilladelsen og de nationale kompetente myndigheder.

3 Revurdering

Flere af indehaverne af markedsføringstilladelserne indsendte en skriftlig meddelelse til Det Europæiske Lægemiddelagentur den 27. februar 2010, hvori de anmodede om fornyet vurdering af udtalelsen. De detaljerede begrundelser for revurderingen blev fremsendt til agenturet den 13. april 2010.

Begrundelserne for revurderingen var mest gennemførelsesrelaterede frem for videnskabelige. Alle indehaverne af markedsføringstilladelserne støttede de generelle ændringer til produktresuméet under den forudsætning, at ændringerne til indikationen bipolar lidelse er relevante for de indehavere af markedsføringstilladelser, som ansøger om den ny eller ændrede indikation. Da sikkerhedsprofilen for valproat allerede er velkendt, er indehaverne af markedsføringstilladelserne ikke enige i, at der skal indsendes en risikostyringsplan. De henviser desuden til, at sirup og orale opløsninger også er godkendt til bipolar lidelse i nogle medlemsstater.

Efter behandlingen af de detaljerede begrundelser, som indehaverne af markedsføringstilladelserne havde fremsendt skriftligt, nåede CHMP frem til den konklusion, at ændringer, som vedrører indikationen bipolar lidelse også er relevante for de indehavere af markedsføringstilladelser, som i givet fald ansøger om den ny eller ændrede indikation. Når indehaverne af markedsføringstilladelserne indsender deres ansøgning om den ny indikation, skal de, hvis det er relevant, desuden forelægge en risikostyringsplan for de nationale kompetente myndigheder med henblik på vurdering. CHMP vedtog, at henstillingerne gælder alle orale formuleringer.

De videnskabelige konklusioner i CHMP's udtalelse af 17. december 2009 blev ændret tilsvarende.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER OG INDLÆGGSSEDLER

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede den sag, der var indbragt af Nederlandene i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende valproinsyre/valproat.
- Udvalget behandlede begrundelserne for revurdering, som var indsendt den 13. april 2010 af nogle af indehaverne af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende valproinsyre/valproat og tog hensyn til udvalgets videnskabelige drøftelse.
- CHMP behandlede alle de foreliggende data, der var indsendt om virkning og sikkerhed for lægemidler indeholdende valproinsyre/valproat ved behandling af mani i forbindelse med bipolar lidelse og ved forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden.
- CHMP konkluderede, at lægemidler indeholdende valproinsyre/valproat har et positivt benefit/risk-forhold til den foreslåede ændrede indikation *"behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres. Fortsættelse af behandling efter en manisk episode kan overvejes hos patienter, som har responderet på valproat ved akut mani."*
- CHMP konkluderede, at produktoplysningerne for alle lægemidler indeholdende valproinsyre/valproat skal ændres, så der medtages oplysninger om behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres, og derfor anbefalede CHMP tilsvarende ændringer af de pågældende punkter i produktresuméet og indlægssedlen. Desuden behandlede CHMP sikkerhedsprofilen for valproinsyre/valproat til denne indikation og anbefalede nogle ændringer af produktoplysningerne med hensyn til risikoen for selvmordstanker og -adfærd, brugen hos gravide og medtagelse af bivirkningerne "kvalme", "sedation" og "ekstrapyramidale lidelser".

Endvidere skulle indehaverne af markedsføringstilladelsen ved ansøgningen om den ny indikation, hvor dette er relevant, fremlægge en risikostyringsplan for de nationale kompetente myndigheder til vurdering.

Som følge heraf anbefalede CHMP at opretholde markedsføringstilladelserne for de lægemidler, der er omtalt i bilag I. Ændringerne af de pågældende punkter i produktresuméerne og indlægssedlerne fremgår af bilag III og er i overensstemmelse med betingelserne i bilag IV.