

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts für den Abschlussbericht der nicht interventionellen beauftragten Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS), einer Erweiterung der Arzneimittelanwendungsstudie (DUS ext.) zur Beurteilung der Wirksamkeit der Risikominimierungsmaßnahmen und des Schwangerschaftsverhütungsprogramms (PPP) bei Frauen im gebärfähigen Alter in Europa anhand von Datenbanken, wurden für die Arzneimittel, die den Wirkstoff Valproat enthalten und Gegenstand des PASS-Abschlussberichts sind, folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Die Ergebnisse der DUS ext. ergänzten die Ergebnisse der Befragung von Angehörigen der Heilberufe und Patienten (bewertet im Rahmen des Verfahrens EMEA-H-N-PSR-J-0036) und zeigten, dass Ärzte trotz Kenntnis der Risiken und der Verschreibungsbedingungen weiterhin angaben, Valproat an Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter zu verschreiben, selbst wenn alternative Behandlungsoptionen verfügbar sind, oder an Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Der PRAC war der Auffassung, dass aus regulatorischer Sicht die derzeit implementierten zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen aktuell, vollständig und anwendergeprüft sowie auf alle relevanten Gruppen von Angehörigen der Heilberufe und Patienten zugeschnitten sind. Daher ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine Aktualisierung der zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen für Valproat oder der Risikominimierungsstrategie gerechtfertigt.

Darüber hinaus stellte der PRAC fest, dass weitere regulatorische Maßnahmen erforderlich sind, zusätzlich zur laufenden qualitativen Studie der Kategorie 3, welche durchgeführt wird, um mögliche Gründe und Hindernisse für eine wirksame Umsetzung des Valproat-PPP in der klinischen Praxis zu untersuchen. Die Ergebnisse dieser Studie, die ursprünglich für Q3 2026 erwartet wurden und sich nun bis Q4 2027 verzögern, werden benötigt, um die derzeitigen zusätzlichen Risikominimierungsmaßnahmen und die übergeordnete Risikominimierungsstrategie für Valproat neu zu reevaluieren.

Eine Folgeuntersuchung der DUS ext. bis Q3/Q4 2024 (mindestens) oder (idealerweise) bis 2025, abhängig von der Durchführbarkeit der Studie und dem Fälligkeitsdatum für die Einreichung der abschließenden Studienergebnisse, ist daher erforderlich, um eine rechtzeitige Bewertung vor oder parallel zu den Ergebnissen der qualitativen Studie der Kategorie 3 zu ermöglichen. Zudem sollen Trendanalysen bereitgestellt werden, um Veränderungen im Zeitverlauf seit dem Zeitraum vor der Durchführung der aktuellen DUS ext. zu beobachten.

Unter Berücksichtigung der Einschränkungen bezüglich der Messung der Compliance mit dem PPP stimmte der PRAC zu, dass die Folgeuntersuchung dieser DUS ext. (ebenfalls eine Studie der Kategorie 3) sich primär auf die Anwendungsmuster bei Frauen im gebärfähigen Alter und die Analyse exponierter Schwangerschaften konzentrieren kann. Darüber hinaus forderte der PRAC die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen auf, eine DUS ext.-Studie vorzuschlagen, die die Wirksamkeit des PPP kontinuierlich überwacht, mit Schwerpunkt auf den Anwendungsmustern bei Frauen im gebärfähigen Alter und den Inzidenzraten exponierter Schwangerschaften. Eine solche PASS soll für einen längeren Zeitraum geplant werden, um eine kontinuierliche Überwachung der Wirksamkeit des PPP zu ermöglichen und in regelmäßigen Zeitabständen Daten zu wichtigen Ergebnissen des PPP bereitzustellen. Für die Ziele/Endpunkte im Zusammenhang mit der Überwachung der Compliance mit PPP-Elementen empfahl der PRAC, diese auf diejenigen Länder/Elemente einzugrenzen bzw. anzupassen, die zuverlässig gemessen werden können, und den Fokus auf Anwendungsmuster bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie Inzidenzraten exponierter Schwangerschaften und wesentliche PPP-Elemente zu legen, um:

- die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter nach Land, Indikation und Nutzertyp zu beschreiben;

- den Anteil der Frauen im gebärfähigen Alter mit vorheriger Arzneimittelanwendung nach Land, Indikation und Nutzertyp anzugeben;
- die Inzidenzraten für Valproat-exponierte Schwangerschaften (einschließlich Frauen, die Valproat während der Schwangerschaft beginnen) nach Land, Indikation und Nutzertyp (prävalent und inzident) anzugeben. Darüber hinaus sollen die Anteile der Frauen, die Valproat während der Schwangerschaft fortführen bzw. absetzen, angegeben werden;
- die Merkmale exponierter Schwangerschaften (demografische Merkmale, Indikation für die Anwendung [Epilepsie, bipolare Störung, sonstige], vorherige Anwendung von Arzneimitteln für Valproat-Indikationen vor Beginn der Valproat-Behandlung) in denjenigen Ländern anzugeben, in denen eine ausreichende Anzahl exponierter Schwangerschaften verfügbar ist.

Das Protokoll für die DUS ext.-Studie der Kategorie 3 soll innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss des laufenden Verfahrens zur Bewertung durch den PRAC eingereicht werden. Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollen zusätzliche EU-Mitgliedstaaten (MS) in diese Studie einbeziehen und berücksichtigen, um einen repräsentativeren Überblick über die Inzidenzraten Valproat-exponierter Schwangerschaften in den EU-Ländern zu ermöglichen. Demgegenüber sind Daten aus dem Vereinigten Königreich (UK) möglicherweise nicht erforderlich, da es sich um einen Zuständigkeitsbereich außerhalb der EU handelt, in der eine andere Art von Risikominimierungsmaßnahmen implementiert wurde. Die Einführung eines Langzeit-Studienprotokolls wäre sinnvoll, um eine fokussierte Überwachung sicherzustellen, ohne wiederholte Genehmigungen durch Ethikkommissionen (EC) zu erfordern.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen aus den Studienergebnissen für die Arzneimittel, die den Wirkstoff Valproat enthalten und Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts sind, der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der obengenannten Arzneimittel, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh kommt zu dem Schluss, dass die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PASS-Abschlussberichts sind, geändert werden sollten.

Anhang II

Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Änderungen der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen des/der Arzneimittel, die den Wirkstoff Valproat enthalten und Gegenstand des nicht-interventionellen beauftragten PASS-Abschlussberichts sind

Die Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen sollen die folgende Bedingung(en) streichen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~).

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln mit Valproat und verwandten Substanzen müssen eine Arzneimittelanwendungsstudie durchführen, um die Wirksamkeit der neuen Risikominimierungsmaßnahmen zu bewerten und die Verschreibungsmuster für Valproat weiter zu charakterisieren. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen werden ermutigt, die laufende Arzneimittelanwendungsstudie (DUS) zu erweitern. Einreichung des Protokolls in Übereinstimmung mit Artikel 107n (1) der Richtlinie 2001/83/EG: Der erste Zwischenbericht ist beim PRAC einzureichen: Weitere Zwischenberichte sind dem PRAC danach 6 monatlich für die ersten 2 Jahre einzureichen Der Abschlussbericht der Studie ist beim PRAC einzureichen:	Innerhalb von 6 Monaten nach CMDh-Zustimmung/Kommissionsentscheidung. Innerhalb von 12 Monaten nach Bestätigung des Studienprotokolls. Innerhalb von 48 Monaten nach Bestätigung des Studienprotokolls.
--	---

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2026
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	7. September 2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	5. November 2026