

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

## Fragen und Antworten zur Überprüfung valproathaltiger Arzneimittel für die Anwendung bei bipolarer Störung

Die Europäische Arzneimittelagentur führte eine Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit von Valproat bei der Behandlung der manischen Episoden einer bipolaren Störung durch. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur gelangte zu dem Schluss, dass bei dieser Erkrankung der Nutzen von Valproat gegenüber dessen Risiken überwiegt und alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen valproathaltiger Arzneimittel in Europa geändert werden sollten, um die Behandlung der manischen Episoden einer bipolaren Störung bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Lithium mit einzubeziehen.

Die Überprüfung wurde als Befassungsverfahren gemäß Artikel 31<sup>1</sup> durchgeführt.

### Was ist Valproat?

Valproat ist ein Salz (in Verbindung mit Natrium oder Semi-Natrium) der Valproinsäure, ein Antiepileptikum, das auch bei Patienten mit bipolarer Störung angewendet werden kann. Dies ist eine psychische Erkrankung, die zu wechselnden Perioden von Hochstimmung (Manie) und Depression führt. Die genaue Wirkweise von Valproinsäure ist noch nicht abschließend geklärt, es ist jedoch bekannt, dass sie die Aktivität des Neurotransmitters Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) durch Erhöhung der GABA-Konzentration in dem Spalt zwischen den Nervenzellen steigert. Neurotransmitter sind chemische Botenstoffe, die es Nervenzellen ermöglichen, miteinander zu kommunizieren. Ein GABA-Anstieg im Gehirn ist mit einer Stimmungsstabilisierung verbunden, und dadurch können die mit bipolarer Störung assoziierten manischen Episoden (extreme Hochstimmung) kontrolliert werden.

Valproathaltige Arzneimittel sind seit Mitte der 1960er Jahre auf dem Markt. Sie werden in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) unter verschiedenen Handelsnamen wie Depakine/Deprakine, Depakote und Epilim sowie als Generika vertrieben.

---

<sup>1</sup> Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates in der geänderten Fassung, Befassungsverfahren aufgrund von Gemeinschaftsinteresse.

## **Warum wurde die Anwendung von Valproat bei bipolarer Störung überprüft?**

Am 15. April 2008 stellte das Unternehmen, das Valproat Ratiopharm Chrono (ein valproathaltiges Generikum, das als Antiepileptikum angewendet wird) vertreibt, bei der deutschen Zulassungsbehörde für Arzneimittel einen Antrag auf Erweiterung der Anwendung des Arzneimittels, um die „Akutbehandlung manischer Episoden und Rezidivverhütung bei Patienten mit bipolarer Störung“ mit einzubeziehen. Diese Erweiterung stand im Einklang mit dem Referenzmedikament, auf dem das Generikum basierte. Am 9. März 2009 legte die holländische Zulassungsbehörde für Arzneimittel jedoch Widerspruch gegen diese Änderung ein.<sup>2</sup> Es bestanden Bedenken, dass die zur Untermauerung dieser Anwendung vorgelegten Daten zu begrenzt sind.

Am 16. April 2009 brachte die holländische Behörde ebenfalls allgemeine Bedenken zu der Wirksamkeit und Sicherheit von Valproinsäure und Valproat bei diesem Anwendungsgebiet vor und stellte fest, dass im Hinblick auf dieses Anwendungsgebiet in den Genehmigungen für das Inverkehrbringen Unterschiede zwischen den Mitgliedstaaten bestehen. Deshalb wurde der CHMP ersucht, eine vollständige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Valproinsäure und Valproat bei der Behandlung und Verhütung manischer Episoden bei bipolarer Störung vorzunehmen und ein Gutachten darüber zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für valproathaltige Produkte in der gesamten EU geändert werden sollten.

## **Welche Daten hat der CHMP geprüft?**

Der Ausschuss überprüfte die Informationen, die von den Herstellungsunternehmen für valproathaltige Arzneimittel zur Unterstützung der Anwendung valproathaltiger Arzneimittel bei bipolaren Störungen vorgelegt wurden. Dazu gehörten veröffentlichte Artikel mit Berichten über die Ergebnisse aus 16 klinischen Studien zu Valproat bei akuter Manie (entweder allein oder in Kombination) und bei Rezidivverhütung von Stimmungsepisoden bei bipolarer Störung.

## **Was sind die Schlussfolgerungen des CHMP?**

Der CHMP stellte fest, dass 25 Mitgliedstaaten das Anwendungsgebiet in der EU zugelassen hatten. Die von den Unternehmen vorgelegten Studien enthalten Hinweise, dass Valproat bei der Akutbehandlung manischer Episoden wirksam ist, wie dies aus den placebo-kontrollierten Studien von dreiwöchiger Dauer hervorgeht. Der Nachweis für die Anwendung von Valproat als Erhaltungstherapie zur Verhütung der akuten manischen Episode ist begrenzter, da kein Vergleich mit Placebo vorliegt. Insgesamt sind die Daten nicht hinreichend, um die Anwendung von Valproat als Mittel der ersten Wahl zu belegen. Der CHMP empfahl die Anwendung von Valproat für die Behandlung der manischen Episode bei bipolarer Störung bei Patienten, die kein Lithium einnehmen können (ein weiteres Arzneimittel, das bei bipolaren Störungen angewendet wird).

Ausgehend von der Bewertung der derzeit verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Erörterung innerhalb des Ausschusses gelangte der CHMP zu folgendem Schluss: bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von Lithium überwiegt weiterhin der Nutzen valproathaltiger Arzneimittel bei der Behandlung der manischen Episoden einer bipolaren Störung gegenüber deren Risiken. Deshalb empfahl der CHMP, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen dieser Arzneimittel zu ändern, um

---

<sup>2</sup> Dieser Widerspruch wurde als Befassungsverfahren gemäß Artikel 6 Absatz 12 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 in der geänderten Fassung erhoben, Befassungsverfahren aufgrund einer Änderung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen.

das Anwendungsgebiet entweder mit aufzunehmen oder zu ändern. Der Ausschuss gelangte ebenfalls zu dem Schluss, dass die Indikation zur Rezidivverhütung von Stimmungsepisoden durch die vorgelegten Daten nicht gerechtfertigt wurde.

Bei Patienten, die auf Valproat gut angesprochen haben, kann jedoch die Fortsetzung der Behandlung nach der manischen Episode erwogen werden.

Diese Änderung gilt ebenfalls für Generika, einschließlich Valproat Ratiopharm Chrono.

Da bipolare Störungen hauptsächlich bei erwachsenen Patienten auftreten, gilt die Änderung nicht für flüssige Valproat-Formulierungen zur Anwendung bei Kindern.

Die Europäische Kommission legte am 26. August 2010 eine Entscheidung vor.

Berichterstatter:	Dr. Martina Weise (DE)
Mitberichterstatter:	Dr. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Datum des Beginns des Befassungsverfahrens:	23. April 2009
Antworten des Unternehmens eingegangen am:	3. August und 26. Oktober 2009
Datum des Gutachtens:	17. Dezember 2009