

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, onder oplegging van voorwaarden, en een gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Wetenschappelijke conclusies en gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

De CMD(h) (Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures) heeft de onderstaande aanbeveling van het PRAC (Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking) met betrekking tot valproaat en verwante stoffen overwogen:

1. - Aanbeveling van het PRAC

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Het PRAC bestudeerde alle beschikbare gegevens uit preklinisch onderzoek, farmaco-epidemiologisch onderzoek, gepubliceerde literatuur, spontane rapportage en de inzichten van deskundigen (op het gebied van neurologie, psychiatrie, kinderneuropsychiatrie, verloskunde, enz.) betreffende de veiligheid en werkzaamheid van valproaat en verwante stoffen bij meisjes, vrouwen in de vruchtbare levensfase en zwangere vrouwen. De visie van patiënten, familieleden, zorgverleners en artsen op de gevolgen van intra-uteriene blootstelling aan valproaat en hun kennis en inzicht aangaande de risico's ervan, werden eveneens betrokken in de aanbeveling.

Het onderzoek bevestigt het reeds bekende teratogene risico van het gebruik van valproaat door zwangere vrouwen. Gegevens uit een meta-analyse (met onder andere registratieonderzoeken en cohortstudies) hebben aangetoond dat 10,73% van de kinderen van epileptische vrouwen die tijdens de zwangerschap zijn blootgesteld aan valproaat, aangeboren afwijkingen hebben (95% BI: 8,16-13,29)¹. Dit risico van ernstige misvormingen is groter dan in de totale populatie, waar het risico ongeveer 2-3% is. Het risico is dosisafhankelijk, maar het is niet mogelijk om een drempelwaarde vast te stellen waaronder er geen risico is. Het risico lijkt bij valproaat hoger te zijn dan bij andere anti-epileptica.

Uit de beschikbare gegevens blijkt een toegenomen incidentie van grotere en kleinere afwijkingen bij kinderen van moeders die in de zwangerschap met valproaat en verwante stoffen behandeld zijn. De meest voorkomende misvormingen zijn defecten van de neurale buis, dysmorphie van het gelaat, kaak- en gehemertespleten, craniostenose, afwijkingen van het hart, de nieren en urinewegen, afwijkingen van de ledematen (zoals dubbelzijdige radiusaplasie) en vele andere afwijkingen in verschillende lichaamssystemen.

De gegevens tonen aan dat intra-uteriene blootstelling aan valproaat een negatief effect kan hebben op de verstandelijke en lichamelijke ontwikkeling van de blootgestelde kinderen. Het risico lijkt dosisafhankelijk te zijn, maar met de beschikbare gegevens is het niet mogelijk om een drempelwaarde vast te stellen waaronder er geen risico bestaat. Het is niet duidelijk wat de exacte risicofase van de zwangerschap is voor het ontstaan van deze afwijkingen en het is niet uitgesloten dat het risico tijdens de gehele zwangerschap blijft bestaan. Uit onderzoek bij peuters en kleuters die intra-uterien zijn blootgesteld aan valproaat blijkt dat wel 30-40% van hen een vertraagde ontwikkeling doormaakt, zoals later praten en lopen, verminderde intelligentie, taalachterstand (praten en begrijpen) en geheugenproblemen^{2, 3, 4, 5}.

¹ Meador K, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ, et al.; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

In de schoolleeftijd (vanaf 6 jaar) was het intelligentiequotiënt (IQ) van kinderen met een voorgeschiedenis van intra-uteriene blootstelling aan valproaat gemiddeld 7-10 punten lager dan het IQ van kinderen die aan andere anti-epileptica waren blootgesteld. Hoewel niet kan worden uitgesloten dat versturende factoren een rol spelen, zijn er aanwijzingen dat de kans op een vertraagde verstandelijke ontwikkeling bij kinderen die blootgesteld zijn aan valproaat, onafhankelijk is van het IQ van de moeder⁶.

Er zijn slechts beperkte gegevens over de resultaten op lange termijn.

Uit de beschikbare gegevens blijkt dat kinderen die intra-uterien zijn blootgesteld aan valproaat een verhoogde kans hebben op een aandoening uit het autistisch spectrum (ongeveer driemaal zo hoog) en infantiel autisme (ongeveer vijfmaal zo hoog) ten opzichte van de totale onderzoekspopulatie. Uit de beperkte gegevens kan worden opgemaakt dat kinderen die intra-uterien zijn blootgesteld aan valproaat, een verhoogde kans hebben op symptomen van ADHD (attention deficit/hyperactivity disorder)^{7, 8, 9}.

Het PRAC merkte op dat valproaat wordt beschouwd als een werkzaam geneesmiddel tegen epilepsie en de manische episodes van bipolaire stoornis, ernstige aandoeningen die levensbedreigend kunnen zijn als zij niet afdoende behandeld worden. Op grond van klinische gegevens en de inzichten van deskundigen werd besloten dat valproaat een keuzemogelijkheid moet blijven voor vrouwelijke patiënten, maar alleen als andere middelen geprobeerd zijn zonder afdoende resultaat. Het PRAC was daarom van mening dat valproaat en verwante stoffen niet gebruikt mogen worden voor de behandeling van epilepsie en manische episodes van bipolaire stoornis bij meisjes, vrouwen in de vruchtbare levensfase en zwangere vrouwen, tenzij andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet verdragen worden.

Het PRAC merkte op dat valproaat in een aantal lidstaten toegelaten is voor de preventie van migraineaanvallen. Gezien de risico's van valproaatgebruik tijdens de zwangerschap en de beschikbare therapeutische alternatieven voor de behandeling van acute migraineaanvallen, was het PRAC van mening dat valproaat gecontra-indiceerd dient te worden voor de preventie van migraineaanvallen in de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare levensfase die geen afdoende anticonceptie gebruiken.

Het PRAC vestigde de aandacht op de bezorgdheid van patiënten over het gebrek aan kennis over de risico's van intra-uteriene blootstelling aan valproaat. Het PRAC was met hen van mening dat gerichte en passende informatie voor professionele zorgverleners en patiënten van cruciaal belang zijn voor een volledig inzicht in de risico's en dat daarvoor geschikte materialen ter beschikking gesteld moeten worden.

Daarom adviseerde het PRAC om de productinformatie zodanig te wijzigen dat de huidige kennis over de risico's van ontwikkelingsstoornissen en aangeboren afwijkingen krachtiger wordt geformuleerd en om professionele zorgverleners direct hierover te informeren via de communicatiekanalen van de gezondheidszorg. Daarnaast adviseerde het PRAC om materialen ter beschikking te stellen om

³ Bromley RL et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology*. 2008; 71(23):1923-4.

⁴ Thomas SV et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec; 48(12):2234-40.

⁵ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011; 96(7):643-7.

⁶ Meador KJ et al; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(3):244-52.

⁷ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ et al; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013; 29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240-246

professionele zorgverleners en patiënten voor te lichten over de risico's van valproaat bij zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare levensfase en over de maatregelen die nodig zijn om het risico te beperken. Deze materialen omvatten onder andere een richtsnoer voor voorschrijvende artsen, een patiëntenboekje en voorlichtingsmateriaal die ervoor moeten zorgen dat voorschrijvers en patiënten zich bewust zijn van de risico's.

Het PRAC legde de vergunninghouder bovendien de verplichting op om onderzoek te verrichten naar geneesmiddeltoepassing om de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen te beoordelen en de voorschrijfpatronen voor valproaat verder in kaart te brengen.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Overwegende het volgende:

- Het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor valproaat en verwante stoffen in aanmerking genomen.
- Het PRAC heeft de ingediende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van valproaat en verwante stoffen bij meisjes, vrouwen in de vruchtbare levensfase en zwangere vrouwen bestudeerd. Deze gegevens omvatten ook het schriftelijke antwoord en de mondelinge toelichting van de vergunninghouders en de resultaten van de wetenschappelijke adviesgroep neurologie. Daarnaast heeft het PRAC de visie van patiënten, familieleden, zorgverleners en artsen op de gevolgen van intra-uteriene blootstelling aan valproaat en hun kennis en inzicht aangaande de risico's ervan in overweging genomen.
- Het PRAC was van mening dat intra-uteriene blootstelling aan valproaat en verwante stoffen leidt tot een verhoogde kans op ontwikkelingsstoornissen bij het nageslacht. Het PRAC bevestigde ook het bekende risico van aangeboren afwijkingen.
- Het PRAC concludeerde dat valproaat en verwante stoffen niet bij meisjes, vrouwen in de vruchtbare levensfase en zwangere vrouwen gebruikt mogen worden voor de volgende indicaties, tenzij andere geneesmiddelen niet werkzaam zijn of niet verdragen worden:
 - behandeling van primaire gegeneraliseerde epileptische insulden, secundaire gegeneraliseerde epileptische insulden en partiële epileptische insulden;
 - behandeling van manische episodes van bipolaire stoornis, als lithium gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt. Bij patiënten die gunstig gereageerd hebben op valproaat bij acute manie kan voortzetting van de behandeling overwogen worden.
- Het PRAC was van mening dat valproaat en verwante stoffen gecontra-indiceerd moeten zijn voor de preventie van migraineaanvallen in de zwangerschap of bij vrouwen in de vruchtbare levensfase die tijdens de behandeling met valproaat geen afdoende anticonceptie gebruiken.
- Het PRAC adviseerde om wijzigingen aan te brengen in de productinformatie, zoals waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen en bijgewerkte informatie over de risico's van blootstelling tijdens de zwangerschap, om de kennis van professionele zorgverleners en vrouwen te vergroten.
- Het PRAC besloot ook dat er meer risicobeperkende maatregelen noodzakelijk zijn, zoals voorlichtingsmaterialen om patiënten en professionele zorgverleners beter te informeren over de risico's, en dat er een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing verricht moet worden om de werkzaamheid van de voorgestelde maatregelen te beoordelen. Er werd overeenstemming bereikt over de kernelementen van een rechtstreekse informatiebrief aan de professionele zorgverleners en over het tijdschema voor de verspreiding ervan.

Het PRAC adviseerde daarom tot de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen die valproaat of verwante stoffen bevatten (zie bijlage I), waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van zijn aanbeveling.

Het PRAC concludeerde dientengevolge dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die valproaat of verwante stoffen bevatten, nog steeds gunstig is, mits aan de voorwaarden wordt voldaan

die zijn verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, en op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie en andere aanbevolen risicobeperkende maatregelen worden doorgevoerd.

2. - Gedetailleerde toelichting op de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CMD(h) ingestemd met de algemene wetenschappelijke conclusies en redenen voor de aanbeveling. Het CMD(h) benadrukte echter dat de verwijzingsprocedure gericht was op de risico's van valproaat en verwante stoffen bij zwangere vrouwen en vrouwen in de vruchtbare levensfase; de baten-risicoverhouding van valproaat en verwante stoffen werd alleen in deze populatie beoordeeld en niet in de totale patiëntenpopulaties voor alle indicaties.

Het CMD(h) was van mening dat het tijdschema voor indiening van het protocol van het onderzoek naar geneesmiddeltoepassing verruimd moet worden teneinde de vergunninghouders in de gelegenheid te stellen een gezamenlijk postregistratieonderzoek te verrichten (zie bijlage IV). Bovendien vond het CHMD(h) dat het onderzoek in meer dan één lidstaat verricht moet worden.

Het CMD(h) stelde ook een nieuw tijdschema voor de verspreiding van de informatie aan professionele zorgverleners voor, om de informatie zo snel mogelijk naar de relevante zorgverleners te kunnen sturen.

Het CMD(h) zond een toelichting mee op de populatie die te maken krijgt met de aanbevelingen, omdat die ook van toepassing zijn op vrouwelijke adolescenten (leeftijd van 12 tot 16-18 jaar) volgens de ICH E11 leeftijdsclassificatie van de pediatrische populatie¹⁰.

Het CMD(h) stuurde ook een toelichting mee over het gebruik van de formulering met verlengde afgifte, om hoge piekplasmaconcentraties in de samenvatting van de productkenmerken te voorkomen.

Het CMD(h) overwoog tevens of het nodig was om voor de duidelijkheid het eerste gedeelte van de bijsluiter te herzien. De eerdere waarschuwingen tegen de risico's van valproaat tijdens de zwangerschap werden samengevat en in een rechthoekframe geplaatst. Dit is in lijn met het model dat gebruikt wordt in de samenvatting van de productkenmerken.

Voor de duidelijkheid werden ook kleine wijzigingen aangebracht in de productinformatie.

Overeenkomst van de CMD(h)

Gelet op de aanbeveling van het PRAC van 9 oktober 2014 uit hoofde van artikel 107 duodecies, lid 1 en lid 2, van Richtlijn 2001/83/EG, heeft het CMD(h) een standpunt bepaald over de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die valproaat en verwante stoffen bevatten en waarvoor de relevante rubrieken van de productinformatie worden beschreven in bijlage III onder voorbehoud van de voorwaarden in bijlage IV.

Het tijdschema voor de tenuitvoerlegging van de overeenkomst wordt uiteengezet in bijlage V.

¹⁰ ICH. Klinisch onderzoek naar geneesmiddelen bij pediatrische populatie E11. Huidige stap 4, versie van juli 2000.