

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITERS,
OPGESTELD DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE VALPROÏNEZUUR/VALPROAAT BEVATTEN (zie bijlage I)

Bipolaire stoornissen zijn ernstige psychische stoornissen die worden gekenmerkt door terugkerende episodes van manie en depressie en die als terugkerende affectieve aandoeningen veel leed en functiestoornissen veroorzaken en wereldwijd tot de dertig meest voorkomende oorzaken van invaliditeit behoren.

De behandeling van bipolaire stoornissen omvat beheersing van de actuele stemmingsepisode en het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes. Hoewel de pathogenese van bipolaire stoornissen onduidelijk is, is wel bekend dat stemmingsstabilisatoren, zoals valproaat, herhaling van de stoornissen kunnen voorkomen.

Van alle stemmingsstabilisatoren wordt lithium het langst toegepast. Dit middel is dan ook een redelijke eerste keuze. Er is onlangs echter een schatting gemaakt dat tot 40% van de patiënten met een bipolaire stoornis niet of onvoldoende reageert op een adequate behandeling met lithium. Daarnaast brengt het smalle therapeutische venster van deze stof een aanzienlijk risico met zich mee. Steeds vaker worden als alternatief middel anti-epileptica voorgeschreven.

Valproaat is een bekende anti-epileptische stof. In de meeste EU-lidstaten is valproaat ook goedgekeurd (als valproïnezuur, natriumvalproaat, semi-natriumvalproaat) voor de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis (goedgekeurd in 25 Europese landen, in 21 landen met een eerstelijnsindicatie).

Nederland heeft bedenkingen geuit over een doeltreffend en veilig gebruik van geneesmiddelen die valproïnezuur/valproaat bevatten bij de acute behandeling van manische episodes en het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes bij patiënten met een bipolaire stoornis. Er werd benadrukt dat de indicatie in diverse lidstaten weliswaar bestaat, maar dat een langdurige werkzaamheid zowel bij acute manie als bij het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes niet duidelijk is aangetoond in goed opgezette klinische proeven die voldoen aan de eisen van de richtsnoeren met betrekking tot klinisch onderzoek van geneesmiddelen voor de behandeling en het voorkomen van bipolaire stoornissen van het CPMP (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder*) (CPMP/EWP/567/98).

1. Werkzaamheid

1.1 Manie

Ter ondersteuning van de bipolaire indicatie hebben de houders van de vergunning voor het in de handel brengen verschillende gepubliceerde onderzoeken ingediend. Het bewijs van de werkzaamheid van valproaat bij de behandeling van bipolaire stoornissen is afkomstig van zestien gerandomiseerde, vergelijkende dubbelblinde of open-label klinische proeven.

Bij deze onderzoeken waren bijna 2 500 patiënten betrokken, van wie meer dan 1 400 valproaat kregen toegediend. Als zodanig hebben deze onderzoeken een van de grootste verzamelingen klinische onderzoeksgegevens over de farmacotherapie van bipolaire stoornissen opgeleverd. Bovendien is valproaat in diverse fase III-onderzoeken van atypische antipsychotische geneesmiddelen voor de behandeling en het voorkomen van manie gebruikt als vergelijkende referentiebehandeling.

Op basis van de verstrekte literatuurverwijzingen kan worden geconcludeerd dat er bewijs is voor de werkzaamheid van valproaat bij de acute behandeling van manische episodes, die is aangetoond aan de hand van placebo-gecontroleerde onderzoeken met een duur van drie weken. Er is ook enig bewijs voor het voortduren van de werkzaamheid bij de behandeling van acute manische episodes (gedurende maximaal 12 weken), hoewel bij de onderzoeken van 12 weken een placebo-arm ontbreekt, wat een tekortkoming is. Met andere woorden: uit de uitgevoerde onderzoeken blijkt de werkzaamheid van valproaat bij de behandeling van acute manie gedurende een periode van 21 dagen, maar het bewijs dat de werkzaamheid van de behandeling gedurende maximaal 12 weken voortduurt, wordt als onvolledig beschouwd.

Volgens de aanbeveling van het CHMP voor geneesmiddelen die valproaat bevatten (met vaste doseringsvormen) moet de indicatie met het oog op de beperkingen en tekortkomingen van de gegevens afkomstig uit klinische proeven als volgt worden aangepast door de beperkingen en tekortschietende gegevens uit klinische onderzoeken:

“Behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontra-indiceerd of niet wordt verdragen. Bij patiënten die reageerden op valproaat voor acute manie, kan worden overwogen de behandeling na de manische episode voort te zetten.”

1.2 Voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes

Wat betreft het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes is het bewijs van de werkzaamheid van valproaat voornamelijk gebaseerd op twee dubbelblinde onderzoeken met een onderhoudsperiode van respectievelijk 52 weken en 20 maanden (Bowden *et al.*, 2000, en Calabrese *et al.*, 2005).

Terwijl uit het lithium- en placebo-gecontroleerde onderzoek van Bowden niet bleek dat er sprake was van een statistisch significant verschil ten aanzien van het primaire uitkomstcriterium (de tijd die verstrijkt voordat herhaling van een stemmingsepisode optreedt), vertoonden patiënten die met valproaat behandeld werden, betere resultaten met betrekking tot verschillende secundaire uitkomstcriteria dan patiënten die met lithium of placebo werden behandeld. Na 12 maanden behandeling volgend op een manische indexepisode bevond 41% van de patiënten die met valproaat werden behandeld, zich nog steeds in remissie, ten opzichte van 24% van de patiënten in de lithiumgroep en 13% van de patiënten in de placebogroep. Van het uitgebreide onderzoek van Bowden zijn *post-hoc*-analyses gemaakt. Terwijl in de oorspronkelijke analyse de tijd die verstreek voordat herhaling optrad van respectievelijk een stemmingsepisode en een depressieve episode, niet substantieel anders was in de drie behandelgroepen, bleek uit de *post-hoc*-analyses dat patiënten die met valproaat werden behandeld aanzienlijk minder vaak uitvielen als gevolg van een stemmingsepisode dan patiënten die met placebo werden behandeld, terwijl de respectievelijke verschillen ten opzichte van patiënten die met lithium werden behandeld, niet statistisch significant waren.

In het tweearmige onderzoek van Calabrese en collega's (2005) scoorden patiënten in de valproaatgroep op basis van verschillende werkzaamheidsparameters beter dan die in de lithiumgroep (zonder statistisch significant verschil), maar in de lithiumgroep vertoonden aanzienlijk meer patiënten diverse bijwerkingen (tremor, polyurie, polydipsie) dan in de valproaatgroep. Als kanttekening kan hierbij worden geplaatst dat het laatstgenoemde onderzoek niet placebo-gecontroleerd was. Het gebruik van lithium is echter de gevestigde standaardbehandeling bij bipolaire stoornissen, vooral als het gaat om het voorkomen van herhaling.

De conclusie is dat het voorkomen van herhaling van manie niet is aangetoond. De twee onderzoeken naar het voorkomen van herhaling zijn van toereikende duur en er is sprake van een actieve comparator, overeenkomstig de Europese richtsnoeren. Bij één onderzoek ontbreekt echter een korte placebo-arm, wat een tekortkoming is en ten koste van de validiteit van de resultaten gaat. Bovendien bleek er geen sprake te zijn van statistisch significante verschillen ten aanzien van de tijd die verstreek

voordat herhaling van een manische episode optrad. Op basis van de uitgevoerde klinische onderzoeken is de werkzaamheid van valproaat bij het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes derhalve niet volkomen overtuigend aangetoond.

1.3 Chemische vormen en formuleringen van valproaat

Op basis van de verstrekte informatie kan niet worden geconcludeerd dat de werkzaamheid van valproaat voor de beweerde indicatie afhankelijk is van de chemische vorm of formulering. Voorts dient de dagelijkse dosis, volgens de klinische praktijk en de dosisaanbevelingen, individueel te worden aangepast aan de klinische reactie binnen een specifiek doseringsbereik en moet bij het voorkomen van herhaling van bipolaire stoornissen de laagste werkzame dosis worden toegediend. Om theoretische redenen kunnen formuleringen met langzame afgifte zinvol zijn ter bevordering van de compliance en ook ter voorkoming van hoge plasmapieken die gepaard kunnen gaan met veelvuldige bijwerkingen.

2 Veiligheid

2.1. Algehele veiligheid

Uit de beschikbare onderzoeken naar het gebruik van valproaat bij de behandeling van patiënten met bipolaire stoornissen blijkt dat het geneesmiddel in het algemeen goed verdragen werd en dat er geen sprake was van onverwachte veiligheidsrisico's. Het algemene veiligheidsprofiel van valproaat is duidelijk omschreven op basis van veertig jaar ervaring bij de behandeling van epilepsie. De belangrijkste potentieel ernstige veiligheidsrisico's hebben betrekking op leverfunctiestoornissen en pancreatitis. Controle na het in de handel brengen hebben geen onverwachte signalen opgeleverd. Uit toepassingsgerichte onderzoeken is gebleken dat valproaat veilig kan worden gebruikt in combinatie met antipsychotische geneesmiddelen. Bovendien zijn er geen specifieke veiligheidsaspecten naar voren gekomen in onderzoeken waarbij gelijktijdig antidepressiva werden voorgeschreven aan patiënten met bipolaire stoornissen.

Bijwerkingen

Op grond van de gepresenteerde literatuur en de ervaring na het in de handel brengen wordt voorgesteld de bijwerkingen "nausea", "sedatie" en "extrapiramidale aandoeningen" toe te voegen aan rubriek 4.8 "Bijwerkingen" van de samenvatting van de productkenmerken. De houders van de vergunning voor het in de handel brengen dienen hun respectievelijke databanken inzake veiligheid te raadplegen en aan te geven met welke frequentie de bovengenoemde bijkomende bijwerkingen optreden.

Zwangerschap

Er is vastgesteld dat wanneer tijdens de zwangerschap de vrucht in de uterus aan valproaat wordt blootgesteld, dit een teratogeen risico met zich meebrengt, waaronder het potentiële risico op een vertraagde verstandelijke ontwikkeling van het kind. Bij zwangere vrouwen en vrouwen die een zwangerschap overwegen mag valproaat derhalve niet worden gebruikt voor de behandeling van manische episodes, tenzij veiliger alternatieven niet werkzaam blijken te zijn of niet worden verdragen. Vruchtbare vrouwen dienen een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken.

Suïcidaliteit

In het licht van de resultaten van de meta-analyse van gegevens uit klinische proeven voor anti-epileptische middelen uitgevoerd door de Amerikaanse FDA en in het licht van spontane meldingen en meldingen in de vakliteratuur, is de Werkgroep geneesmiddelenbewaking in 2008 tot de conclusie gekomen dat anti-epileptische geneesmiddelen in verband kunnen worden gebracht met een laag risico op suïcidale gedachten en gedrag. Op basis van het bewijs dat de Werkgroep

geneesmiddelenbewaking tot haar beschikking had, werd besloten dat de samenvattingen van de productkenmerken voor alle anti-epileptische middelen in de hele Europese Unie moeten worden voorzien van een waarschuwing in verband met suïcidaliteit.

2.2 Risicobeheersplan

De behoefte aan een risicobeheersplan is besproken met de houders van de vergunning voor het in de handel brengen. Gezien het feit dat de goedgekeurde geneesmiddelen die valproaat bevatten in sommige EU-lidstaten wel de indicatie voor bipolaire stoornissen hebben en in andere niet, stelt het CHMP het volgende voor:

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen van goedgekeurde geneesmiddelen die valproïnezuur/valproaat bevatten die een aanvraag voor de nieuwe indicatie indienen, dienen een risicobeheersplan bij de bevoegde nationale instanties van de respectievelijke lidstaten in te dienen. De vergunninghouders dienen de inhoud, doelstellingen en tenuitvoerlegging van het risicobeheersplan met de bevoegde nationale instanties te bespreken.

3. Heronderzoek

Per 27 februari 2010 hadden verscheidene vergunninghouders het Europees Geneesmiddelenbureau schriftelijk verzocht om heronderzoek van het advies. De gedetailleerde redenen voor dit verzoek werden ten laatste op 13 april 2010 bij het Bureau ingediend.

De redenen voor dit heronderzoek houden voornamelijk verband met de tenuitvoerlegging en hebben geen wetenschappelijk karakter. Alle vergunninghouders verklaarden hun instemming met de algehele aanbevolen wijzigingen in de SPC, met dien verstande dat wijzigingen m.b.t. bipolaire stoornis alleen relevant zijn voor de vergunninghouders die een aanvraag voor de nieuwe of gewijzigde indicatie indienen. Op grond van het reeds welbekende veiligheidsprofiel van valproaat deelden de vergunninghouders niet dezelfde mening over de noodzaak een risicobeheersplan te overleggen. Voorts verwezen de vergunninghouders ernaar dat siropen en formuleringen voor oraal gebruik al in een aantal lidstaten goedgekeurd zijn voor gebruik bij bipolaire stoornis.

Na bestudering van de door de vergunninghouders schriftelijk verstrekte gedetailleerde redenen voor heronderzoek stelde het CHMP vast dat wijzigingen in verband met de indicatie “bipolaire stoornis” relevant zijn voor de vergunninghouders die een aanvraag indienen voor de nieuwe of gewijzigde indicatie, waar van toepassing.

Voorts moeten vergunninghouders bij aanvraag van de nieuwe indicatie een risicobeheersplan ter eventuele beoordeling bij de bevoegde nationale instanties indienen. Het CHMP besloot dat de aanbevelingen van toepassing zijn op alle formuleringen voor oraal gebruik.

De wetenschappelijke conclusies van het CHMP-advies van 17 december 2009 werden dienovereenkomstig herzien.

REDENEN VOOR WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN BIJSLUITERS

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing voor geneesmiddelen die valproïnezuur/valproaat bevatten krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, die door Nederland is geïnitieerd, heeft beoordeeld;
- het CHMP op 13 april 2010 de door de verscheidene vergunninghouders ingediende redenen voor heronderzoek van valproïnezuur/valproaat bevattende geneesmiddelen alsmede de discussie binnen zijn gelederen in overweging nam;

- het CHMP alle verstrekte en beschikbare informatie over de werkzaamheid en de veiligheid van geneesmiddelen die valproïnezuur/valproaat bevatten, bij de behandeling van manie bij bipolaire stoornissen alsook bij het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes, heeft beoordeeld;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen die valproïnezuur/valproaat bevatten, voor de voorgestelde gewijzigde indicatie *“behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontra-indiceerd of niet wordt verdragen. Bij patiënten die reageerden op het geneesmiddel voor acute manie, kan worden overwogen de behandeling na de manische episode voort te zetten”* gunstig is;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat aan de productinformatie over alle geneesmiddelen die valproïnezuur/valproaat bevatten, informatie dient te worden toegevoegd over de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontra-indiceerd of niet wordt verdragen en dat het CHMP derhalve dienovereenkomstige wijziging van de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter heeft geadviseerd. Bovendien heeft het CHMP het veiligheidsprofiel van valproïnezuur/valproaat voor deze indicatie beoordeeld en enkele wijzigingen van de productinformatie aanbevolen in verband met het risico van suïcidale gedachten en gedrag, het gebruik tijdens de zwangerschap en de toevoeging van de bijwerkingen nausea, sedatie en extrapiramidale effecten.

Wanneer een aanvraag voor de nieuwe indicatie wordt ingediend, dienen de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorts ter eventuele beoordeling een risicobeheersplan in te dienen bij de bevoegde nationale instanties.

adviseert het CHMP derhalve de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen als vermeld in bijlage I, te handhaven met inachtneming van de wijzigingen van de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters, zoals uiteengezet in bijlage III, en overeenkomstig de in bijlage IV gestelde voorwaarden.