

Vedlegg IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den ikke-intervensjonelle pålagte sikkerhetsundersøkelsen etter godkjenning (PASS) sluttrapport, en utvidelse av legemiddelbruksundersøkelsen (DUS ext.) for å evaluere virkningen av risikominimeringstiltakene (RMM) og graviditetsforebyggingsprogrammet (PPP) hos kvinner i fertil alder (WCBP) i Europa, ved bruk av databaser, for legemidler som inneholder virkestoffet valproat og som er berørt av PASS-sluttrapporten, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Funnene fra DUS ext. utfylte resultatene fra undersøkelsen blant helsepersonell (HCP) og pasienter (evaluert innenfor prosedyrenummer EMEA-H-N-PSR-J-0036), og viste at leger, til tross for kjennskap til risikoer og forskrivningsbetingelser, fortsatt rapporterte å forskrive valproat til jentebarn og kvinner i fertil alder, selv når alternative behandlingsalternativer er tilgjengelige, eller til kvinner i fertil alder som ikke bruker effektiv prevensjon.

PRAC vurderte at de for øyeblikket implementerte ytterligere risikominimeringstiltakene (aRMM), fra et regulatorisk perspektiv, er oppdaterte, fullstendige og brukertestede, og tilpasset alle relevante grupper av helsepersonell og pasienter. Derfor er ingen oppdatering av valproats aRMM eller risikominimeringsstrategi berettiget på dette tidspunktet.

Videre formidlet PRAC at ytterligere regulatorisk innsats er nødvendig, utover den pågående kategori 3 kvalitative studien, som gjennomføres for å innhente innspill om potensielle årsaker og barrierer for effektiv etterlevelse av valproats PPP i klinisk praksis. Resultatene av denne studien, som opprinnelig var forventet i 3. kvartal 2026, og nå er forsinket til 4. kvartal 2027, er nødvendige for å revurdere de gjeldende aRMM og valproats overordnede risikominimeringsstrategi.

En oppfølging av DUS ext. er derfor nødvendig, inntil 3./4. kvartal 2024 (som et minimum) eller (ideelt sett) 2025, avhengig av studiens gjennomførbarhet og fristen for innsending av de endelige studieresultatene, for å muliggjøre rettidig vurdering før eller parallelt med resultatene fra den kvalitative kategori 3-studien. Trendanalyser bør også fremlegges for å overvåke endringer over tid siden perioden før implementeringen av den gjeldende DUS ext.

Med tanke på begrensningene knyttet til måling av etterlevelse av PPP, ble PRAC enige om at oppfølgingen av denne DUS ext. (også en kategori 3-studie) primært kan fokusere på bruksmønstre hos kvinner i fertil alder og analyse av eksponerte graviditeter. I tillegg anmodet PRAC innehaver(e) av markedsføringstillatelsen(e) (MAH) om å foreslå en DUS ext.-studie som kontinuerlig vil overvåke effektiviteten av PPP, med fokus på bruksmønstre hos kvinner i fertil alder og insidensrater (IR) for eksponerte graviditeter. En slik PASS bør planlegges over en lengre periode for å muliggjøre kontinuerlig overvåking av PPP-ytelse og for å gi data om viktige utfall av PPP med regelmessige tidsintervaller. For målene/endepunktene knyttet til overvåking av etterlevelse av PPP-elementer, formidlet PRAC at disse bør innsnevres/justeres til de land/elementer som kan måles pålitelig, og fokusere på bruksmønstre hos kvinner i fertil alder og insidensrater (IR) for eksponerte graviditeter og sentrale PPP-elementer, for å:

- Beskrive valproatbruk hos kvinner i fertil alder per land, per indikasjon og brukertype.
- Oppgi andelen kvinner i fertil alder med tidligere legemiddelbruk per land, per indikasjon og brukertype.
- Oppgi IR for valproateksponerte graviditeter (inkludert kvinner som starter valproat under graviditet) per land, per indikasjon og brukertype (eksisterende og nye pasienter). Andeler kvinner som fortsetter og avslutter valproatbehandling under graviditet bør også oppgis.

- Oppgi karakteristika for eksponerte graviditeter (demografiske karakteristika, indikasjon for bruk [epilepsi, bipolar lidelse, andre], bruk av tidligere legemidler for valproatindikasjoner før oppstart av valproat) i de land der et tilstrekkelig antall eksponerte graviditeter er tilgjengelig.

Protokollen for kategori 3 DUS ext.-studien skal sendes inn til PRAC for evaluering innen 6 måneder etter fullføring av den gjeldende prosedyren. Innehaver(e) av markedsføringstillatelsen(e) bør vurdere og inkludere ytterligere EU-medlemsstater (MS) i denne studien for å gi en mer representativ oversikt over IR for valproateksponerte graviditeter på tvers av EU-land. Derimot er det mulig at data fra Storbritannia ikke er nødvendige, ettersom dette er en jurisdiksjon utenfor EU og der en annen type RMM er implementert. Etablering av en langsiktig studieprotokoll vil være nyttig for å sikre fokusert overvåking uten å kreve gjentatt godkjenning fra etikkomiteer (EC).

CMDh er enig med de vitenskapelige konklusjonene fra PRAC.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for resultatene av studien for legemidler som inneholder virkestoffet valproat og som er berørt av PASS-sluttrapporten, er CMDh av den oppfatning at nytte-/risikoforholdet for de ovennevnte legemidlene er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen (PI).

CMDh konkluderer med at markedsføringstillatelsen(e) for produktene som er berørt av denne PASS-sluttrapporten bør endres.

Vedlegg II

Vilkår for markedsføringstillatelsen(e)

Endringer som skal gjøres i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som inneholder virkestoffet valproat og som er berørt av den ikke-intervensjonelle pålagte PASS-sluttrapporten

Innehaver(e) av markedsføringstillatelsen(e) skal fjerne følgende vilkår (ny tekst **understreket og i fet skrift**, slettet tekst ~~gjennomstreket~~).

Innehaver(e) av markedsføringstillatelsen(e) for legemidler med stoffer relatert til valproat skal gjennomføre en legemiddelbruksundersøkelse for å vurdere effektiviteten av de nye risikominimeringstiltakene og for å ytterligere karakterisere forskrivningsmønstrene for valproat. Innehaver(e) av markedsføringstillatelsen(e) oppfordres til å utvide den pågående legemiddelbruksundersøkelsen (DUS). Protokoll skal sendes inn i henhold til artikkel 107n (1) i direktiv 2001/83/EF: Den første delrapporten skal sendes inn til PRAC: Ytterligere delrapporter skal sendes inn til PRAC hver 6. måned deretter i de første 2 årene. Den endelige studierapporten skal sendes inn til PRAC:	Innen 6 måneder etter CMDh-avtale/kommisjonsvedtak. Innen 12 måneder etter godkjenning av studieprotokollen. Innen 48 måneder etter godkjenning av studieprotokollen.
--	--

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av denne posisjonen

Tidsplan for gjennomføring av posisjonen

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juli 2026 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	7. september 2026
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	5. november 2026