

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie końcowego raportu wymaganego, nieinterwencyjnego, porejestacyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa (PASS, ang. *post authorisation safety study*), będącego rozszerzeniem badania wykorzystania leku (DUS ext., ang. *drug utilisation study extension*), mającego na celu ocenę wpływu środków minimalizacji ryzyka (RMMs, ang. *risk minimisation measures*) oraz programu zapobiegania ciąży (PPP, ang. *pregnancy prevention programme*) u kobiet w wieku rozrodczym (WCBP, ang. *women of childbearing potential*) w Europie, z wykorzystaniem baz danych, dotyczący produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) walproinian jako substancję czynną, objętego (objętych) końcowym raportem badania PASS, wnioski naukowe są następujące:

Wyniki DUS ext. uzupełniły rezultaty ankiety przeprowadzonej wśród fachowego personelu medycznego (HCP, ang. *healthcare professionals*) i pacjentów (ocenianego w ramach procedury nr EMEA-H-N-PSR-J-0036), wykazując, że pomimo wiedzy na temat ryzyka i warunków przepisywania, lekarze nadal zgłaszali przepisywanie walproinianu dziewczynkom i kobietom w wieku rozrodczym, nawet jeśli dostępne są alternatywne opcje leczenia, lub kobietom w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Komitet PRAC uznał, że z perspektywy regulacyjnej, obecnie wdrożone dodatkowe środki minimalizacji ryzyka (aRMM, ang. *additional RMMs*) są aktualne, kompletne i przetestowane pod względem użyteczności oraz dostosowane do wszystkich odpowiednich grup HCP i pacjentów. W związku z tym aktualizacja aRMM dla walproinianu lub strategii minimalizacji ryzyka nie jest w chwili obecnej uzasadniona.

Ponadto PRAC wskazał, że konieczne są dalsze działania regulacyjne, niezależnie od trwającego badania jakościowego kategorii 3, prowadzonego w celu uzyskania informacji na temat potencjalnych przyczyn i barier skutecznego wdrożenia PPP dla walproinianu w praktyce klinicznej. Wyniki tego badania, początkowo oczekiwane w III kwartale 2026 r., a obecnie opóźnione do IV kwartału 2027 r., są niezbędne do ponownej oceny aktualnych aRMM oraz ogólnej strategii minimalizacji ryzyka stosowania walproinianu.

Konieczna jest zatem kontynuacja DUS ext. do co najmniej III-IV kwartału 2024 r. lub (optymalnie) do 2025 r., w zależności od wykonalności badania oraz terminu złożenia końcowych wyników badania, aby umożliwić terminową ocenę przed lub równoległe z wynikami badania jakościowego kategorii 3. Należy również przeprowadzić analizy trendów w celu monitorowania zmian w czasie od okresu sprzed wdrożenia obecnego DUS ext.

Biorąc pod uwagę ograniczenia dotyczące pomiaru zgodności z PPP, PRAC zgodził się, że kontynuacja niniejszego DUS ext. (również badanie kategorii 3) może koncentrować się przede wszystkim na wzorcach stosowania u kobiet w wieku rozrodczym oraz analizie narażonych ciąż. Ponadto PRAC zwrócił się do podmiotu odpowiedzialnego (podmiotów odpowiedzialnych) o zaproponowanie badania DUS ext., które będzie stale kontrolować skuteczność PPP, ze szczególnym uwzględnieniem wzorców stosowania u kobiet w wieku rozrodczym oraz współczynników częstości występowania (IRs, ang. *incidence rates*) ciąż w trakcie narażenia na produkt leczniczy.

Takie badanie PASS należy zaplanować na dłuższy okres, aby umożliwić ciągłą kontrolę skuteczności PPP oraz dostarczanie danych dotyczących istotnych skutków PPP w regularnych odstępach. W odniesieniu do celów (punktów końcowych) związanych z kontrolą zgodności z elementami PPP, PRAC zalecił ich zawężenie (dostosowanie) do tych krajów lub elementów, które można wiarygodnie zmierzyć, oraz skupienie się na wzorcach stosowania u kobiet w wieku rozrodczym i współczynnikach częstości występowania (IRs) ciąż w trakcie narażenia na produkt leczniczy oraz kluczowych elementach PPP, w celu:

- opisanie stosowania walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym w podziale na kraj, wskazanie i typ użytkownika;
- podanie odsetka kobiet w wieku rozrodczym z wcześniej stosowanym leczeniem w podziale na kraj, wskazanie i typ użytkownika;
- podanie IRs cięż narażonych na walproinian (w tym kobiet, które rozpoczęły stosowanie walproinianu w trakcie ciąży) w podziale na kraj, wskazanie i typ użytkownika (dotychczasowy i nowy). Należy również podać odsetki kobiet, które kontynuują i przerywają stosowanie walproinianu w trakcie ciąży;
- podanie charakterystyki narażonych cięż [charakterystyka demograficzna, wskazanie do stosowania (padaczka, choroba afektywna dwubiegunowa, inne), stosowane wcześniej leczenie we wskazaniach dla walproinianu przed rozpoczęciem leczenia walproinianem] w tych krajach, w których dostępna jest wystarczająca liczba narażonych cięż.

Protokół badania DUS ext. kategorii 3 należy złożyć do oceny PRAC w ciągu 6 miesięcy od zakończenia bieżącej procedury. Podmiot odpowiedzialny (podmioty odpowiedzialne) powinien (powinny) rozważyć i uwzględnić w tym badaniu dodatkowe państwa członkowskie UE, aby zapewnić bardziej reprezentatywny przegląd IRs cięż narażonych na walproinian w krajach UE. Z drugiej strony dane z Wielkiej Brytanii (UK) mogą nie być konieczne, biorąc pod uwagę, że jest to obszar regulacyjny spoza UE, w którym wdrożono inny rodzaj RMM. W celu zapewnienia ukierunkowanej kontroli bez konieczności wielokrotnego uzyskiwania zgody Komisji Etycznej na protokoły, przydatne byłoby opracowanie długoterminowego protokołu badania.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących wyników badania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) walproinian jako substancję czynną i objętego (objętych) raportem końcowym badania PASS, grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania wspomnianych powyżej produktów leczniczych pozostanie niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów, których dotyczy niniejszy raport końcowy badania PASS.

Aneks II

Warunki pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Zmiany, które należy wprowadzić do warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną walproinian, związane z końcowym raportem z wymaganego, nieinterwencyjnego badania PASS.

Podmiot odpowiedzialny usunie (podmioty odpowiedzialne usuną) następujący warunek (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~):

Podmioty odpowiedzialne produktów leczniczych zawierających substancje pokrewne walproinianu przeprowadzą badanie wykorzystania leku w celu oceny skuteczności nowych środków mających na celu ograniczenie ryzyka oraz dalszego opisanie wzorców przepisywania walproinianu. Podmioty odpowiedzialne zachęca się do rozszerzenia trwającego badania wykorzystania leku (DUS). Protokół należy przedłożyć PRAC zgodnie z art. 107n ust. 1 dyrektywy 2001/83/WE: Pierwszy raport okresowy należy przedłożyć do PRAC: Kolejne raporty okresowe należy następnie przedkładać do PRAC raz na 6 miesięcy przez pierwsze 2 lata. Końcowy raport z badania należy przedłożyć PRAC:	W ciągu 6 miesięcy od stanowiska CMDh/decyzji Komisji. W ciągu 12 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania. W ciągu 48 miesięcy po zatwierdzeniu protokołu badania
--	--

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2026 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	7 września 2026 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	5 listopada 2026 r.