



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Pytania i odpowiedzi dotyczące oceny leków zawierających walproinian stosowanych w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Europejska Agencja Leków zakończyła ocenę bezpieczeństwa i skuteczności walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Działający przy Agencji Komitet ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) uznał, że korzyści wynikające ze stosowania walproinianu w tym wskazaniu przewyższają ryzyko i że we wszystkich pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu dla leków zawierających walproinian w Europie należy wprowadzić zmianę polegającą na wprowadzeniu wskazania w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji litu.

Ocena została przeprowadzona na podstawie procedury arbitrażu określonej w art. 31¹.

Co to jest walproinian?

Walproinian to sól (sodowa lub semisodowa) kwasu walproinowego, lek przeciwpadaczkowy, który można także stosować u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Jest to choroba psychiczna, w której przebiegu występują naprzemiennie okresy podwyższonego nastroju (manii) i depresji. Dokładny sposób działania kwasu walproinowego nie jest w pełni poznany, ale wiadomo, że zwiększa on aktywność neuroprzekaźnika – kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) – poprzez zwiększenie ilości GABA dostępnego w przestrzeniach synaptycznych pomiędzy komórkami nerwowymi. Neuroprzekaźniki są to substancje chemiczne pozwalające komórkom nerwowym na komunikowanie się ze sobą. Zwiększenie zawartości GABA w mózgu ma związek ze stabilizacją nastroju, co pomaga opanować epizody maniakalne (okresy krańcowo podwyższonego nastroju) w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Leki zawierające walproinian są dostępne od połowy lat 60. XX wieku. Znajdują się w obrocie we wszystkich państwach członkowskich Unii Europejskiej (UE) pod różnymi nazwami własnymi, takimi jak Depakine/Deprakine, Depakote i Epilim, oraz jako leki generyczne.

¹ Art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, procedura arbitrażu w interesie Wspólnoty.



Dlaczego dokonano oceny stosowania walproinianu w chorobie afektywnej dwubiegunowej?

W dniu 15 kwietnia 2008 r. firma wytwarzająca preparat Valproat Ratiopharm Chrono – lek generyczny zawierający walproinian, stosowany jako lek przeciwpadaczkowy – wystąpiła do niemieckiej agencji ds. rejestracji leków z wnioskiem o rozszerzenie zakresu stosowania leku o wskazanie w „leczeniu ostrych epizodów maniakalnych i zapobieganiu nawrotom u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową”. Rozszerzenie było zgodne z zakresem stosowania leku referencyjnego, na którym jest oparty lek generyczny. Jednak w dniu 9 marca 2009 r. holenderska agencja ds. rejestracji leków złożyła sprzeciw wobec takiej zmiany². Wniesiono zastrzeżenie, że na poparcie tego wskazania przedstawiono zbyt małą liczbę danych.

W dniu 16 kwietnia 2009 r. agencja holenderska zgłosiła także ogólne zastrzeżenia dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu walproinowego i walproinianu w tym wskazaniu, zwracając uwagę na istniejące obecnie w państwach członkowskich różnice w pozwoleniach na dopuszczenie do obrotu dla tego wskazania. Dlatego też agencja wystąpiła do CHMP o przeprowadzenie pełnej oceny stosunku korzyści do ryzyka kwasu walproinowego i walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej i zapobieganiu im, a także o wydanie opinii, czy należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie produktów zawierających walproinian do obrotu w UE.

Jakie dane zostały poddane ocenie CHMP?

Komitet dokonał oceny informacji przedstawionych przez wytwórców leków zawierających walproinian na poparcie stosowania tych leków w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Były to opublikowane artykuły zawierające opisy wyników 16 badań klinicznych dotyczących oceny walproinianu w ostrej manii (stosowanego w monoterapii albo w terapii skojarzonej) i w zapobieganiu nawrotom zaburzeń nastroju w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Jakie są wnioski CHMP?

CHMP zwrócił uwagę, że omawiane wskazanie jest zatwierdzone w 25 państwach członkowskich UE. Badania przedstawione przez firmy zawierają pewne dowody na to, że walproinian jest skuteczny w aktywnym leczeniu epizodów maniakalnych, co wykazano w trwających trzy tygodnie badaniach z grupą kontrolną placebo. Dowody przemawiające za stosowaniem walproinianu w leczeniu podtrzymującym w zapobieganiu nawrotom ostrych epizodów manii są bardziej ograniczone i brak jest porównania z placebo. Ogólnie rzecz biorąc, dane nie są wystarczające na poparcie stosowania walproinianu jako leku pierwszego rzutu. CHMP zalecił stosowanie walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów, którzy nie mogą stosować litu (inny lek stosowany w chorobie afektywnej dwubiegunowej).

Na podstawie oceny obecnie dostępnych danych i dyskusji naukowej przeprowadzonej wewnątrz Komitetu CHMP uznał, że korzyści wynikające ze stosowania leków zawierających walproinian w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub nietolerancji litu nadal przewyższają ryzyko, i w związku z tym zalecił wprowadzenie zmiany polegającej na włączeniu lub zmodyfikowaniu tego wskazania we wszystkich pozwoleniach na dopuszczenie tych leków do obrotu. Komitet uznał także, że

² Sprzeciw został zgłoszony jako procedura arbitrażu na mocy art. 6 ust. 12 rozporządzenia (WE) nr 1084/2003 ze zmianami, procedura arbitrażu dotycząca zmiany w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu.

przedstawione dane nie stanowią uzasadnienia dla wskazania w zapobieganiu nawrotom zaburzeń nastroju.

Jednak u pacjentów, którzy dobrze odpowiedzieli na leczenie walproinianem, można rozważyć kontynuację leczenia po epizodzie maniakalnym.

Zmiana ta dotyczy także leków generycznych, w tym preparatu Valproat Ratiopharm Chrono.

Ponieważ choroba afektywna dwubiegunowa występuje głównie u osób dorosłych, zmiana nie dotyczy postaci płynnych walproinianu do stosowania u dzieci.

Komisja Europejska wydała decyzję w dniu 26 Sierpnia 2010 r.

Sprawozdawca:	dr Martina Weise (DE)
Współsprawozdawca:	dr Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Data rozpoczęcia procedury arbitrażu:	23 kwietnia 2009 r.
Odpowiedzi firmy dostarczone w dniu:	3 sierpnia i 26 października 2009 r.
Data przyjęcia opinii:	17 grudnia 2009 r.