

ANEKS II

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU
LECZNICZEGO I UŁOTEK DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ
AGENCJĘ LEKÓW**

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PRODUKTÓW LECZNICZYCH ZAWIERAJĄCYCH KWAS WALPROINOWY/WALPROINIAN (patrz Aneks I)

Choroba afektywna dwubiegunowa to ciężkie zaburzenie psychiczne przebiegające z nawracającymi epizodami manii i depresji, które jako nawracające zaburzenie afektywne prowadzi do znacznego cierpienia i dysfunkcji, stając się jedną z 30 najczęstszych przyczyn niesprawności na świecie.

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej polega na leczeniu trwającego zaburzenia nastroju i zapobieganiu nawrotom kolejnych epizodów. Chociaż patogenezę choroby afektywnej dwubiegunowej nie jest jasna, wiadomo, że leki stabilizujące nastrój, takie jak walproinian mogą zapobiegać jej nawrotom.

Wśród środków stabilizujących nastrój najdłużej stosowany jest lit, a zatem jest to uzasadniony lek pierwszego wyboru. Ostatnio oszacowano jednak, że do 40% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nie odpowiada lub w niedostateczny sposób odpowiada na właściwie prowadzone leczenie litem. Ponadto istnieje znaczne ryzyko związane z wąskim oknem terapeutycznym tej substancji. Coraz częściej rozwiązaniem alternatywnym są środki przeciwdrgawkowe.

Walproinian jest dobrze znaną substancją o działaniu przeciwpadaczkowym. W większości państw członkowskich UE walproinian jest także zatwierdzony (jako kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian semisodu) w leczeniu pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (zatwierdzony w 25 krajach europejskich, w 21 – jako lek pierwszego rzutu).

Holandia wniosła zastrzeżenia dotyczące skutecznego i bezpiecznego stosowania produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy/walproinian w leczeniu ostrych epizodów maniakalnych i zapobieganiu nawrotom zaburzeń nastroju u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Zwrócono uwagę, że chociaż wskazanie to obowiązuje w wielu państwach członkowskich, trwała skuteczność leczenia w ostrej fazie manii i w zapobieganiu nawrotom zaburzeń nastroju nie została wyraźnie wykazana w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych spełniających wymogi określone w wytycznych CPMP w sprawie badań klinicznych dotyczących oceny produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej i zapobieganiu jej nawrotom (CPMP/EWP/567/98).

1. Skuteczność

1.1 *Mania*

Na poparcie wskazania w chorobie afektywnej dwubiegunowej podmioty odpowiedzialne przedstawiły wiele opublikowanych badań. Dowody na skuteczność walproinianu w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej pochodzą z szesnastu porównawczych badań klinicznych z randomizacją, podwójnie ślepą próbą lub z próbą otwartą.

Do badań tych włączono prawie 2 500 pacjentów, z których ponad 1 400 otrzymywało walproinian. Tym samym jest to jeden z największych zbiorów danych z badań klinicznych dotyczących farmakoterapii choroby afektywnej dwubiegunowej. Ponadto walproinian jest stosowany jako referencyjny lek porównawczy w wielu badaniach klinicznych fazy III dotyczących oceny atypowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu i zapobieganiu manii.

Na podstawie przedstawionego piśmiennictwa można stwierdzić, że istnieją dowody potwierdzające skuteczność walproinianu w leczeniu ostrych epizodów maniakalnych, co wykazano w trwających

trzy tygodnie badaniach z grupami kontrolnymi placebo. Istnieją także dane wskazujące na utrzymanie wpływu leczenia epizodu ostrej manii (do 12 tygodni), ale słabością badań trwających 12 tygodni jest brak grupy placebo. Innymi słowy w przeprowadzonych badaniach wykazano skuteczność walproinianu w leczeniu ostrej fazy manii w okresie 21 dni, ale dowodów na utrzymanie wpływu leczenia do 12 tygodni nie można uznać za kompletne.

Zgodnie z zaleceniem CHMP dotyczącym produktów leczniczych zawierających walproinian, z powodu ograniczeń i braków w danych z badań klinicznych wynikających z przeprowadzenia analizy na podstawie stosunkowo dawno prowadzonych badań klinicznych, wskazanie należy dostosować w następujący sposób:

„Leczenie epizodów maniakałnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po leczeniu walproinianem w ostrej fazie manii.”

1.2 Zapobieganie nawrotom zaburzeń nastroju

W odniesieniu do zapobiegania nawrotom zaburzeń nastroju dowody potwierdzające skuteczność walproinianu pochodzą głównie z dwóch badań z podwójnie ślepą próbą z okresem leczenia podtrzymującego wynoszącym odpowiednio: 52 tygodnie i 20 tygodni (Bowden *i wsp.*, 2000 r. i Calabrese *i wsp.*, 2005 r.).

Chociaż w badaniu Bowdena, z grupami kontrolnymi leczonymi litem i placebo, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pod względem wyników kryterium pierwszoplanowego (czas do nawrotu jakiegokolwiek epizodu zaburzenia nastroju), pacjenci leczeni walproinianem mieli lepsze wyniki w wielu drugoplanowych miernikach wpływu w porównaniu z chorymi leczonymi litem lub placebo. Po 12 miesiącach leczenia po epizodzie maniakałnym 41% pacjentów leczonych walproinianem było wciąż w okresie remisji w porównaniu z 24% pacjentów z grupy leczenia litem i 13% pacjentów z grupy placebo. Przeprowadzono analizy *post-hoc* dużego badania Bowdena. Podczas gdy w pierwotnej analizie czas do nawrotu jakiegokolwiek epizodu zaburzenia nastroju lub epizodu depresji nie różnił się istotnie w trzech grupach leczenia, w analizach *post-hoc* wykazano, że pacjenci leczeni walproinianem istotnie rzadziej niż osoby otrzymujące placebo kończyły udział w badaniu z powodu wystąpienia epizodu zaburzenia nastroju, natomiast w porównaniu z pacjentami leczonymi litem różnica ta nie była statystycznie istotna.

W badaniu z dwoma grupami leczenia przeprowadzonym przez Calabrese *i wsp.* (2005 r.) pacjenci z grupy walproinianu mieli lepsze wyniki w odniesieniu do kilku parametrów skuteczności w porównaniu z grupą, w której stosowano lit (w sposób statystycznie nieistotny), jednak u istotnie większej liczby pacjentów leczonych litem wystąpiły działania niepożądane (drżenie, wielomocz, nadmierne pragnienie) w porównaniu z grupą przyjmującą walproinian. Można poddać krytycznej ocenie fakt, że w drugim z omawianych badań nie było grupy kontrolnej placebo, jednak stosowanie litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza w zapobieganiu jej nawrotom, jest przyjętym standardem postępowania.

Podsumowując, nie wykazano skuteczności w zapobieganiu nawrotom manii. Dwa badania dotyczące oceny zapobiegania nawrotom miały odpowiedni czas trwania i zastosowano w nich aktywny komparator zgodnie z zaleceniami wytycznych europejskich. W jednym z badań brakuje jednak „krótkiej” grupy placebo, co jest jego wadą i podaje w wątpliwość wiarygodność jego wyników. Ponadto czas do nawrotu epizodu maniakałnego nie różnił się w sposób statystycznie istotny. Zatem na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych nie można uznać dowodów wskazujących na skuteczność walproinianu w zapobieganiu epizodom zaburzeń nastroju za w pełni przekonujące.

1.3 *Związki chemiczne i postaci walproinianu*

Na podstawie przedstawionych danych nie można stwierdzić, czy skuteczność walproinianu w proponowanym wskazaniu zależy od związku chemicznego lub postaci. Ponadto, zgodnie z praktyką kliniczną i zaleceniami dawkowania, dobową dawkę powinna zostać dostosowana indywidualnie do odpowiedzi klinicznej w określonym zakresie dawek, a w zapobieganiu nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej należy stosować najniższą skuteczną dawkę. Teoretycznie postaci o powolnym uwalnianiu mogą być korzystne z punktu widzenia dokładniejszego przestrzegania zaleceń przez pacjentów, jak również umożliwiają uniknięcie wysokich stężeń szczytowych w osoczu, którym może towarzyszyć częste występowanie działań niepożądanych.

2 **Bezpieczeństwo**

2.1. *Ogólne bezpieczeństwo*

Dostępne wyniki badań, w których walproinian stosowano w leczeniu pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, wskazują, że lek jest ogólnie dobrze tolerowany; w trakcie badań nie ujawniono żadnych nieoczekiwanych problemów dotyczących bezpieczeństwa. Przez 40 lat doświadczeń w leczeniu padaczki profil bezpieczeństwa walproinianu został dobrze poznany. Główne potencjalnie poważne zagrożenia związane z bezpieczeństwem dotyczą zaburzeń czynności wątroby i zapalenia trzustki. W badaniach bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu leku do obrotu nie zgłoszono nieoczekiwanych problemów. W badaniach wykazano, że walproinian może być bezpiecznie stosowany w skojarzeniu z lekami przeciwpyschotycznymi. Ponadto w badaniach, w których u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stosowano jednocześnie inne leki przeciwdepresyjne, nie stwierdzono szczególnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane

Na podstawie danych z literatury naukowej i doświadczeń po dopuszczeniu leku do obrotu do punktu 4.8 ChPL „Działania niepożądane” zaproponowano dodanie następujących zdarzeń niepożądanych: nudności, uspokojenie i zaburzenia pozapiramidowe. W oparciu o odpowiednie własne bazy danych dotyczących bezpieczeństwa podmioty odpowiedzialne powinny określić i dodać właściwą częstość występowania wyżej wymienionych dodatkowych zdarzeń niepożądanych.

Ciąża

Wykazano, że ekspozycja na walproinian w życiu płodowym wskutek stosowania walproinianu przez kobiety ciężarne wiąże się z ryzykiem wad rozwojowych płodu, w tym z możliwością opóźnienia rozwoju umysłowego. Zatem u kobiet w ciąży lub planujących ciążę nie należy stosować walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych, z wyjątkiem przypadków, kiedy bezpieczniejsze leczenie alternatywne okaże się nieskuteczne lub nie będzie tolerowane. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Problem dotyczący samobójstw

W 2008 r. w świetle wyników przeprowadzonej przez amerykańskie FDA metaanalizy danych z badań klinicznych dotyczących leków przeciwpadaczkowych, a także w świetle raportów ze zgłoszeń spontanicznych i danych z piśmiennictwa grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PhVWP) uznała, że stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwpadaczkowego może wiązać się z niewielkim ryzykiem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Na podstawie dowodów dostępnych dla grupy PhVWP uznano, że w Unii Europejskiej należy wprowadzić zmiany do ChPL wszystkich środków przeciwpadaczkowych poprzez dodanie ostrzeżenia dotyczącego problemu samobójstw.

2.2 Plan zarządzania ryzykiem

Wraz z podmiotami odpowiedzialnymi omówiono potrzebę opracowania planu zarządzania ryzykiem. Biorąc pod uwagę, że w różnych państwach członkowskich UE zatwierdzone produkty lecznicze zawierające walproinian mogą być (lub nie) wskazane do stosowania w chorobie afektywnej dwubiegunowej, CHMP zgodził się na następującą propozycję:

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zatwierdzonych produktów zawierających kwas walproinowy/walproinian składające wniosek o nowe wskazanie, powinny przedłożyć plan zarządzania ryzykiem do właściwych organów krajowych w odpowiednich państwach członkowskich. Treść, cele i wdrożenie planu zarządzania ryzykiem powinny zostać omówione wspólnie przez odpowiedni podmiot odpowiedzialny i właściwy organ krajowy.

3 Ponowne rozpatrzenie opinii

Wiele podmiotów odpowiedzialnych posiadających pozwolenie na dopuszczenie do obrotu przesłało do dnia 27 lutego 2010 r. do Europejskiej Agencji Leków pisemny wniosek o ponowne rozpatrzenie opinii. Szczegółowe podstawy wniosku o ponowne rozpatrzenie opinii zostały przekazane Agencji do dnia 13 kwietnia 2010 r.

Podstawy ponownego rozpatrzenia opinii dotyczą głównie kwestii związanych z wprowadzaniem produktu, a nie podstaw naukowych. Wszystkie podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zgodziły się z powszechnie zalecanymi zmianami w ChPL, w takim rozumieniu, że zmiany związane ze wskazaniem w chorobie afektywnej dwubiegunowej dotyczą tych podmiotów odpowiedzialnych, którzy składają wniosek o nowe lub poprawione wskazanie. Ze względu na dobrze już znany profil bezpieczeństwa dla walproinianu, podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nie zgadzają się na przedłożenie planu zarządzania ryzykiem. Ponadto podmioty odpowiedzialne odwołują się do faktu, że w niektórych państwach członkowskich syropy i roztwory do stosowania doustnego również są wskazane w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Po rozpatrzeniu szczegółowych podstaw ponownego rozpatrzenia przedstawionych pisemnie przez podmioty odpowiedzialne CHMP zgadza się z tym, że zmiany dotyczące wskazania w chorobie afektywnej dwubiegunowej mają zastosowanie do tych podmiotów odpowiedzialnych, którzy składają wniosek, odpowiednio, o nowe lub poprawione wskazanie. Ponadto w przypadku składania wniosku o nowe wskazanie podmioty odpowiedzialne powinny przedłożyć odpowiedni plan zarządzania ryzykiem do oceny przez właściwe organy krajowe. CHMP zgodził się z tym, że zalecenia mają zastosowanie do wszystkich roztworów do stosowania doustnego.

Zgodnie z powyższym poprawiono wnioski naukowe w opinii CHMP z dnia 17 grudnia 2009 r.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTEK DLA PACJENTA

Zważywszy, że:

- Komitet uznał wszczętą przez Holandię procedurę arbitrażu przeprowadzoną na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, dotyczącą produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy/walproinian.
- Komitet rozpatrzył podstawy do ponownego rozpatrzenia przekazane w dniu 13 kwietnia 2010 r. przez różne podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy/walproinian oraz wziął pod uwagę dyskusję w Komitecie;

- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne przedłożone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy/walproinian w odniesieniu do leczenia manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz zapobiegania nawrotom epizodów zaburzeń nastroju.
- Komitet uznał, że produkty lecznicze zawierające kwas walproinowy/walproinian mają korzystny stosunek korzyści do ryzyka w proponowanym zmienionym wskazaniu: *„Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po leczeniu walproinianem w ostrej fazie manii.”*
- Komitet uznał, że należy wprowadzić zmiany do informacji o produkcie dla wszystkich produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy/walproinian poprzez uwzględnienie informacji dotyczących leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany, dlatego też zalecił wprowadzenie zmian w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta. CHMP rozważył także profil bezpieczeństwa kwasu walproinowego/walproinianu w tym wskazaniu i zalecił wprowadzenie zmian do informacji o produkcie w odniesieniu do ryzyka myśli i zachowań samobójczych, stosowania w okresie ciąży oraz dodania działań niepożądanych, takich jak nudności, uspokojenie i zaburzenia pozapiramidowe.

Ponadto w przypadku składania wniosku dotyczącego tego nowego wskazania podmioty odpowiedzialne powinny przedłożyć plan zarządzania ryzykiem do oceny przez właściwe organy krajowe.

W związku z tym CHMP zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I, dla których zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta zamieszczono w Aneksie III, i zgodnie z warunkami określonymi w Aneksie IV.