

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännandet för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande slutrapporten för den icke-interventionella säkerhetsstudien efter det att läkemedlet godkännts (PASS), en förlängning av en läkemedelsanvändningsstudie (DUS ext.) för att utvärdera effekten av riskminimeringsåtgärderna (aRMM) och graviditetspreventionsprogrammet hos fertila kvinnor (women of child-bearing potential, WCBP) i Europa, med hjälp av databaser, för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller den aktiva substansen valproat och som berörs av PASS-slutrapporten, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Resultaten från DUS ext. kompletterade resultaten från undersökningen av hälso- och sjukvårdspersonal (HCP) och patienter (utvärderade inom procedurnummer EMEA-H-N-PSR-J-0036), vilka visade att läkare, trots kännedom om risker och forskrivningsvillkor, fortfarande rapporterade att de forskrev valproat till flickor och fertila kvinnor (WCBP), även när alternativa behandlingsalternativ finns tillgängliga, eller till fertila kvinnor (WCBP) som inte använder effektiv preventivmetod.

PRAC ansåg att de tidigare genomförda ytterligare riskminimeringsåtgärderna (aRMM), ur ett regulatoriskt perspektiv, är aktuella, fullständiga och användartestade samt anpassade till alla relevanta grupper av hälso- och sjukvårdspersonal och patienter. Därför är ingen uppdatering av valproats aRMM eller riskminimeringsstrategi motiverad vid denna tidpunkt.

Vidare framhöll PRAC att ytterligare regulatoriska insatser är nödvändiga, utöver den pågående kvalitativa studien av kategori 3, som genomförs för att inhämta information om de potentiella orsakerna till och hindren för ett effektivt genomförande av graviditetspreventionsprogrammet för valproat i klinisk praxis. Resultaten av denna studie, som ursprungligen förväntades under kvartal 3 2026 och nu försenats till kvartal 4 2027, behövs för att omvärdera de nuvarande aRMM och valproats övergripande riskminimeringsstrategi.

En uppföljning av DUS ext. är därför nödvändig, till och med kvartal 3/kvartal 4 2024 (som ett minimum) eller (helst) 2025, beroende på studiens genomförbarhet och tidsgränsen för inlämning av de slutliga studieresultaten, för att möjliggöra en aktuell bedömning före eller parallellt med resultaten från den kvalitativa studien av kategori 3. Trendanalyser bör också tillhandahållas för att övervaka förändringar över tid sedan perioden före genomförandet av den nuvarande DUS ext.

Med beaktande av begränsningarna avseende mätning av följsamhet till graviditetspreventionsprogrammet, enades PRAC om att uppföljningen av denna DUS ext. (även en studie av kategori 3) i första hand kan fokusera på användningsmönster hos fertila kvinnor (WCBP) och analys av exponerade graviditeter. Dessutom uppmanade PRAC innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning (MAH) att föreslå en DUS ext.-studie som kontinuerligt skulle övervaka effektiviteten av graviditetspreventionsprogrammet, med fokus på användningsmönster hos fertila kvinnor (WCBP) och incidenstal (IR) för exponerade graviditeter. En sådan PASS bör planeras för en längre period för att möjliggöra kontinuerlig övervakning av graviditetspreventionsprogrammets resultat och för att tillhandahålla data om viktiga utfall av graviditetspreventionsprogrammet med regelbundna tidsintervall. För de mål/endpoints som rör övervakning av följsamhet till element i graviditetspreventionsprogrammet, framhöll PRAC att dessa bör begränsas/justeras till de länder/element som kan mätas på ett tillförlitligt sätt, och fokusera på användningsmönster hos fertila kvinnor (WCBP) och incidenstal (IR) för exponerade graviditeter och centrala element i graviditetspreventionsprogrammet, för att:

- Beskriva valproatanvändning hos fertila kvinnor (WCBP) per land, per indikation och typ av användare.
- Tillhandahålla andelen fertila kvinnor (WCBP) med tidigare läkemedelsanvändning per land, per indikation och typ av användare.

- Tillhandahålla incidenstalen (IR) för valproatexponerade graviditeter (inklusive kvinnor som påbörjar valproatbehandling under graviditet) per land, per indikation och typ av användare (prevalenta och incidenta). Andelen kvinnor som fortsätter respektive avbryter valproatbehandling under graviditet bör också tillhandahållas.
- Tillhandahålla egenskaper hos exponerade graviditeter (demografiska egenskaper, indikation för användning [epilepsi, bipolär sjukdom, övrigt], användning av tidigare läkemedel för valproatindikationer före påbörjad valproatbehandling) i de länder där ett tillräckligt antal exponerade graviditeter finns tillgängliga.

Protokollet för DUS ext.-studien av kategori 3 ska lämnas in för PRAC:s utvärdering inom 6 månader efter avslutandet av det aktuella proceduren. Innehavaren/innehavarna av godkännande för försäljning (MAH) bör överväga och inkludera ytterligare EU-medlemsstater i denna studie för att ge en mer representativ översikt avseende incidenstalen (IR) för valproatexponerade graviditeter i EU-länder. Omvänt kan data från Storbritannien (UK) vara onödiga, med tanke på att det är en jurisdiktion utanför EU och där en annan typ av riskminimeringsåtgärd (aRMM) har genomförts. Att upprätta ett långsiktigt studieprotokoll skulle vara användbart för att säkerställa fokuserad övervakning utan att kräva upprepade godkännanden från etikkommittéer (EC).

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för resultaten av studien med läkemedel som innehåller den aktiva substansen valproat och som omfattas av slutrapporten för PASS anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för ovannämnda läkemedel är oförändrat under förutsättning att de ovannämnda föreslagna ändringarna görs.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna slutrapport för PASS ska ändras.

Bilaga II

Villkor för godkännande (godkännandena) för försäljning

Ändringar som ska göras i villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning av läkemedel som innehåller den aktiva substansen valproat och som berörs av den icke-interventionella PASS-slutrapporten

Innehavaren (innehavarna) av godkännande för försäljning ska ta bort följande villkor (ny text **understruken och fetstilad**, borttagen text ~~genomstruken~~):

Innehavarna av godkännande för försäljning av läkemedel med substanser relaterade till valproat ska genomföra en läkemedelsanvändningsstudie för att bedöma effektiviteten av de nya riskminimeringsåtgärderna och för att ytterligare karakterisera förskrivningsmönstren för valproat. Innehavarna av godkännande för försäljning uppmanas att förlänga den pågående läkemedelsanvändningsstudien (DUS). Protokoll ska lämnas in i enlighet med artikel 107n.1 i direktiv 2001/83/EG: Den första delrapporten ska lämnas in till PRAC: Ytterligare delrapporter ska lämnas in till PRAC var 6:e månad därefter under de första 2 åren. Den slutliga studierapporten ska lämnas in till PRAC:	Inom 6 månader efter CMD(h):s ställningstagande/kommissionens beslut. Inom 1 år efter godkännandet av studieprotokollet. Inom 48 månader efter godkännandet av studieprotokollet.
--	---

BILAGA III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juli 2026 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	7 september 2026
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	5 november 2026