

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

Frågor och svar om granskningen av läkemedel med valproat för användning vid bipolär sjukdom

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har genomfört en granskning av säkerheten och effekten hos valproat för behandling av maniska skov vid bipolär sjukdom. Kommittén för humanläkemedel (CHMP) fann att fördelarna med valproat för detta tillstånd är större än riskerna, och att samtliga godkännanden för försäljning för läkemedel med valproat i Europa ska ändras så att de omfattar behandling av maniska skov vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras.

Granskningen genomfördes i enlighet med ett hänskjutande enligt artikel 31¹.

Vad är valproat?

Valproat är ett salt (natrium eller seminatrium) av valproinsyra, som är ett antiepileptikum som även kan ges till patienter med bipolär sjukdom. Detta är en psykisk sjukdom med omväxlande perioder av extrem upprymdhet (mani) och depression. Det är inte helt känt hur valproinsyra verkar, men man vet att ämnet ökar aktiviteten hos signalsubstansen GABA (gammaaminosmörtsyra) genom att öka mängden signalsubstans i mellanrummet mellan nervcellerna. Signalsubstanser är kemiska ämnen som gör det möjligt för nervcellerna att kommunicera med varandra. När mängden GABA i hjärnan ökar leder detta till att humöret stabiliseras, vilket bidrar till att kontrollera de maniska skoven (extrem upprymdhet) vid bipolär sjukdom.

Läkemedel som innehåller valproat har funnits tillgängliga sedan mitten av 1960-talet. De marknadsförs i samtliga EU-medlemsstater under olika namn, till exempel Depakine/Deprakine, Depakote och Epilim, och som generiska läkemedel.

Varför har användningen av valproat vid bipolär sjukdom granskats?

Den 15 april 2008 inlämnade företaget som marknadsför Valproat Ratiopharm Chrono, ett generiskt antiepileptiskt läkemedel med valproat, en ansökan till den tyska läkemedelsmyndigheten om att utöka användningen av läkemedlet till att omfatta "akut behandling av maniska skov och förebyggande av recidiv hos patienter med bipolär sjukdom". Detta tillägg överensstämde med det referensläkemedel

¹ Artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse, hänskjutande med hänvisning till gemenskapens intressen.

som det generiska läkemedlet är baserat på. Den 9 mars 2009 framförde dock den nederländska läkemedelsmyndigheten en invändning mot ändringen². Man ansåg att de data som presenterats till stöd för det aktuella användningsområdet var för begränsade.

Den 16 april 2009 framförde den nederländska läkemedelsmyndigheten dessutom invändningar beträffande effekten och säkerheten hos valproinsyra och valproat för denna indikation, och konstaterade att godkännandena för försäljning för denna indikation skiljde sig åt mellan olika medlemsstater. Man bad därför CHMP att genomföra en fullständig granskning av nytta-risk-förhållandet för valproinsyra och valproat för behandling och förebyggande av maniska skov vid bipolär sjukdom och att avge ett yttrande om huruvida godkännandena för försäljning för läkemedel med valproat inom EU bör ändras.

Vilka data har CHMP granskat?

Kommittén granskade den information som tillhandahållits av de företag som tillverkar läkemedel med valproat till stöd för användning av dessa läkemedel vid bipolär sjukdom. Informationen bestod bland annat av publicerade artiklar om resultaten av de 16 kliniska studier som genomförts av valproat vid akut mani (som enda läkemedel eller kombinationsläkemedel) och vid förebyggande av recidiv av maniska och depressiva skov vid bipolär sjukdom.

Vad har CHMP kommit fram till?

CHMP konstaterade att 25 medlemsstater hade godkänt indikationen i EU. De studier som lades fram av företagen ger vissa belägg för att valproat är effektivt vid akut behandling av maniska skov, vilket till exempel kan ses i de placebokontrollerade studier som pågick under tre veckors tid. Bevisen för användning av valproat som underhållsbehandling för att förebygga akuta maniska skov är dock mer begränsade eftersom ingen placebojämförelse har gjorts. Överlag är de data som lagts fram inte tillräckliga för att stödja användning av valproat som förstahandsbehandling. CHMP rekommenderade användning av valproat för behandling av maniska skov vid bipolär sjukdom hos patienter som inte kan behandlas med litium (ett annat läkemedel som används vid bipolär sjukdom).

Med utgångspunkt i utvärderingen av tillgängliga data och den vetenskapliga diskussionen inom kommittén fann CHMP att fördelarna med läkemedel med valproat för behandling av maniska skov vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras fortfarande är större än riskerna och rekommenderade därför att samtliga godkännanden för försäljning för dessa läkemedel ska ändras så att denna indikation ingår eller justeras. Kommittén fann också att indikationen förebyggande av recidiv av maniska och depressiva skov inte stöddes av de data som lämnats in.

Man kan dock överväga att fortsätta behandlingen efter ett maniskt skov hos de patienter som har svarat väl på valproat.

Ändringen gäller även generiska läkemedel, däribland Valproat Ratiopharm Chrono.

Eftersom bipolär sjukdom är vanligast hos vuxna gäller ändringen inte de flytande former av valproat som ges till barn.

Europeiska kommissionen utfärdade ett beslut den 26 augusti 2010.

² Invändningen framfördes i form av ett hänskjutande enligt artikel 6.12 i förordning (EG) 1084/2003 i dess senaste lydelse, hänskjutande på grund av ändring av godkännande för försäljning.

Rapportör:	Dr Martina Weise (Tyskland)
Medrapportör:	Dr Barbara van Zwieten-Boot (Nederländerna)
Startdatum för hänskjutningsförfarandet:	23 april 2009
Företagets svar lämnat den:	3 augusti och 26 oktober 2009
Datum för yttrande:	17 december 2009