

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND DER PACKUNGSBEILAGEN

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON ARZNEIMITTELN, DIE VALPROINSÄURE/VALPROAT ENTHALTEN (siehe Anhang I)

Die bipolare Störung ist eine schwere psychische Erkrankung, die durch wiederholte Episoden von Manie und Depression gekennzeichnet ist. Die wiederkehrende affektive Erkrankung verursacht erhebliches Leid und Funktionsbeeinträchtigungen und zählt weltweit zu den 30 Hauptursachen von Behinderung.

Die Therapie der bipolaren Störung umfasst die Behandlung der aktuellen Stimmungsepisode und die Vorbeugung des Wiederauftretens weiterer Stimmungsepisoden. Die Pathogenese der bipolaren Störung ist zwar unklar, doch es ist bekannt, dass Stimmungsstabilisatoren, wie z. B. Valproat, ihr Wiederauftreten verhindern können.

Von allen Stimmungsstabilisatoren liegen für Lithium die längsten Erfahrungen vor, weshalb es ein Mittel der ersten Wahl ist. Nach neuesten Schätzungen sprechen jedoch bis zu 40 % der Patienten mit bipolarer Störung nicht oder nicht ausreichend auf eine adäquate Lithiumtherapie an. Zudem besteht ein erhebliches Risiko aufgrund des engen therapeutischen Fensters dieser Substanz. Antikonvulsiva entwickeln sich zunehmend zu einer Alternative.

Valproat ist ein gut bekanntes Antiepileptikum. In den meisten EU-Mitgliedstaaten ist Valproat (in Form von Valproinsäure, Natriumvalproat und Valproat-Seminatrium) auch für die Behandlung von Patienten mit bipolarer Störung zugelassen (in 25 europäischen Ländern, in 21 Ländern mit Erstlinien-Indikation).

Von den Niederlanden wurden Bedenken in Bezug auf die wirksame und sichere Anwendung von Valproinsäure/Valproat enthaltenden Arzneimitteln bei der Akutbehandlung von manischen Episoden und der Vorbeugung des Wiederauftretens von Stimmungsepisoden bei Patienten mit bipolarer Störung vorgebracht. Es wurde hervorgehoben, dass die Indikation zwar in zahlreichen Mitgliedstaaten besteht, die anhaltende Wirksamkeit sowohl bei akuter Manie als auch bei der Vorbeugung des Wiederauftretens von Stimmungsepisoden nicht eindeutig in gut konzipierten klinischen Prüfungen, die den Anforderungen des CPMP-Leitfadens zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln für die Behandlung und Vorbeugung der bipolaren Störung (Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder, CPMP/EWP/567/98) entsprechen, nachgewiesen wurde.

1. Wirksamkeit

1.1 Manie

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legten mehrere veröffentlichte Studien zur Stützung der Indikation „Bipolare Störung“ vor. Der Nachweis der Wirksamkeit von Valproat bei der Behandlung der bipolaren Störung beruht auf sechzehn randomisierten, vergleichenden doppelblinden oder offenen klinischen Studien.

Diese Studien umfassten fast 2 500 Patienten, von denen über 1 400 Valproat erhielten. Dies ist somit eine der größten Sammlungen von klinischen Studiendaten zur Pharmakotherapie der bipolaren Störung. Außerdem wurde Valproat in zahlreichen Phase-III-Studien mit atypischen Antipsychotika bei der Behandlung und Prävention der Manie als Vergleichsbehandlung herangezogen.

Aus der vorgelegten Literatur ergeben sich Belege für die Wirksamkeit von Valproat bei der Akutbehandlung manischer Episoden, die in dreiwöchigen placebokontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Es gibt außerdem gewisse Anhaltspunkte für die Aufrechterhaltung der Wirkung bei der Behandlung von akuten manischen Episoden (bis zu 12 Wochen), obwohl in den 12-wöchigen Studien ein Placeboarm fehlt, worin eine Schwäche der Studien liegt. Die durchgeführten Studien belegen daher die Wirksamkeit von Valproat bei der Behandlung der akuten Manie über 21 Tage, doch der Nachweis der Aufrechterhaltung der Behandlungswirkung für bis zu 12 Wochen wird als unvollständig angesehen.

Gemäß den Empfehlungen des CHMP für Valproat enthaltende Arzneimittel sollte die Indikation aufgrund der Einschränkungen und Unzulänglichkeiten der Daten aus klinischen Studien folgendermaßen angepasst werden, da die Analyse sich auf relativ alte klinische Studien stützte:

„Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf Valproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.“

1.2 Vorbeugung des Wiederauftretens von Stimmungsepisoden

In Bezug auf die Rezidivprophylaxe von Stimmungsepisoden stützt sich der Nachweis der Wirksamkeit von Valproat hauptsächlich auf zwei doppelblinde Studien mit einer Erhaltungsphase von 52 Wochen bzw. 20-monatiger Dauer (Bowden et al., 2000 und Calabrese et al., 2005).

Während die Bowden-Studie, die lithium- und placebokontrolliert war, zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das primäre Ergebniskriterium (Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode) aufzeigte, hatten die mit Valproat behandelten Patienten jedoch in mehreren sekundären Ergebnisparametern bessere Ergebnisse als die mit Lithium oder Placebo behandelten Patienten. Nach 12-monatiger Behandlung im Anschluss an eine manische Indexepisode waren 41 % der mit Valproat behandelten Patienten nach wie vor in Remission, verglichen mit 24 % der Patienten in der Lithiumgruppe und 13 % der Patienten in der Placebogruppe. Es wurden Post-hoc-Analysen der großen Bowden-Studie durchgeführt. In der Originalanalyse unterschied sich die Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode bzw. einer depressiven Episode nicht signifikant zwischen den drei Behandlungsgruppen. Die Post-hoc-Analysen zeigten jedoch, dass die mit Valproat behandelten Patienten signifikant weniger häufig als die mit Placebo behandelten Patienten wegen einer Stimmungsepisode aus der Studie ausschieden, während der betreffende Unterschied zu den mit Lithium behandelten Patienten statistisch nicht signifikant war.

In der zweiarmligen Studie von Calabrese und Mitarbeitern (2005) schnitten die Patienten in der Valproatgruppe in mehreren Wirksamkeitsparametern besser ab als die Lithiumgruppe (statistisch nicht signifikant), doch in der Lithiumgruppe traten verschiedene unerwünschte Wirkungen (Tremor, Polyurie, Polydipsie) bei signifikant mehr Patienten als in der Valproatgruppe auf. Man könnte kritisieren, dass diese Studie nicht placebokontrolliert war, doch die Anwendung von Lithium bei der bipolaren Störung, besonders zur Rezidivprophylaxe, ist die etablierte Standardbehandlung.

Abschließend ist festzustellen, dass die Rezidivprophylaxe der Manie nicht nachgewiesen wurde. Die beiden Rezidivprophylaxe-Studien sind von ausreichender Dauer und haben, wie in den europäischen Leitlinien gefordert, ein aktives Vergleichspräparat. In einer Studie fehlt jedoch ein kurzer Placeboarm, was eine Schwäche der Studie ist und die Validität der Ergebnisse in Frage stellt. Außerdem zeigten sich bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten manischer bzw. depressiver Ereignisse keine statistisch signifikanten Unterschiede. Der Nachweis der Wirksamkeit von Valproat bei der Vorbeugung von Stimmungsepisoden ist daher auf der Basis der durchgeführten klinischen Studien nicht ganz überzeugend.

1.3 Darreichungsformen und Formulierungen von Valproat

Aus den eingereichten Daten geht nicht hervor, dass die Wirksamkeit von Valproat in der beantragten Indikation von der Darreichungsform oder Formulierung abhängt. Darüber hinaus sollte gemäß der klinischen Praxis und den Dosierungsempfehlungen die Tagesdosis individuell entsprechend dem klinischen Ansprechen innerhalb eines bestimmten Dosisbereichs angepasst und die niedrigste wirksame Dosis zur Rezidivprophylaxe bei der bipolaren Störung angewendet werden. Theoretisch könnten retardierte Formulierungen für die Compliance und auch zur Vermeidung hoher Plasmaspitzenpiegel, welche mit häufigen unerwünschten Wirkungen einhergehen können, vorteilhaft sein.

2 Sicherheit

2.1 Gesamtsicherheit

Die verfügbaren Studien zur Anwendung von Valproat zur Behandlung von Patienten mit bipolarer Störung haben gezeigt, dass das Arzneimittel allgemein gut verträglich war und keine unerwarteten Sicherheitsbedenken aufwarf. Das Sicherheitsprofil von Valproat ist nach vierzigjähriger Erfahrung bei der Behandlung der Epilepsie gut charakterisiert. Die wichtigsten potenziell schwerwiegenden Sicherheitsbedenken betreffen Leberfunktionsstörungen und Pankreatitis. Während der Überwachung nach der Markteinführung wurden keine unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Spezielle Studien haben gezeigt, dass Valproat unbedenklich in Kombination mit Antipsychotika angewendet werden kann. Darüber hinaus wurden in Studien, in denen antidepressive Begleitmedikamente bei Patienten mit bipolarer Störung eingesetzt wurden, keine spezifischen Sicherheitsprobleme festgestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Gemäß der vorgelegten Literatur und den Erfahrungen nach der Markteinführung wird vorgeschlagen, die unerwünschten Ereignisse „Übelkeit“, „Sedierung“ und „extrapyramidale Störungen“ in den Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten ihre jeweiligen Sicherheitsdatenbanken überprüfen und zu den oben genannten zusätzlichen Nebenwirkungen die entsprechenden Häufigkeiten des Auftretens hinzufügen.

Schwangerschaft

Ein teratogenes Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei Schwangeren, einschließlich des Potenzials für eine verzögerte geistige Entwicklung, wurde nach In-utero-Exposition gegenüber Valproat festgestellt. Deshalb sollte Valproat bei Schwangeren oder Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht zur Behandlung von manischen Episoden angewendet werden, es sei denn, unbedenklichere Alternativen erweisen sich als unwirksam oder werden nicht vertragen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Suizidalität

In Anbetracht der Ergebnisse der von der FDA durchgeführten Metaanalyse klinischer Studiendaten für Antiepileptika und aufgrund von Spontanmeldungen und Berichten aus der Literatur gelangte die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz 2008 zu dem Schluss, dass alle Antiepileptika mit einem geringen Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten einhergehen können. Aufgrund der Erkenntnisse, die der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz vorlagen, wurde vereinbart, dass in die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für alle Antiepileptika innerhalb der Europäischen Union ein Warnhinweis auf die Suizidalität aufgenommen werden sollte.

2.2 Risikomanagementplan

Die Notwendigkeit eines Risikomanagementplans wurde mit den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörtert. Da nicht in allen EU-Mitgliedstaaten für die zugelassenen Valproat-Präparate die Indikation für die bipolare Störung genehmigt ist, stimmte der CHMP Folgendem zu:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Valproinsäure/Valproat enthaltenden Arzneimitteln, die die neue Indikation beantragen, sollten den zuständigen nationalen Behörden der jeweiligen Mitgliedstaaten einen Risikomanagementplan vorlegen. Der Inhalt, die Ziele und die Umsetzung des Risikomanagementplans sollten zwischen dem jeweiligen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der zuständigen nationalen Behörde abgesprochen werden.

3 Erneute Überprüfung

Verschiedene Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beantragten am 27. Februar 2010 bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur schriftlich eine erneute Überprüfung des Gutachtens. Die detaillierte Begründung für den Antrag wurde der Agentur am 13. April 2010 übermittelt.

Die Begründung bezieht sich in der Hauptsache eher auf Fragen der Umsetzung als auf wissenschaftliche Gründe. Sämtliche Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stimmten den allgemeinen empfohlenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels unter der Voraussetzung zu, dass Änderungen der Indikation bei der bipolaren Störung für diejenigen Inhaber von Belang sind, die die neue bzw. geänderte Indikation beantragen. Aufgrund des bereits hinreichend bekannten Sicherheitsprofils für Valproat sind die Inhaber mit der Vorlage des Risikomanagementplans nicht einverstanden. Darüber hinaus weisen die Inhaber darauf hin, dass Sirupe und Lösungen zum Einnehmen in einigen Mitgliedstaaten auch für bipolare Störungen zugelassen sind.

Unter Berücksichtigung der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten detaillierten schriftlichen Begründung stimmt der CHMP zu, dass Änderungen der Indikation bei bipolaren Störungen für diejenigen Inhaber von Belang sind, die die neue bzw. geänderte Indikation beantragen. Des Weiteren sollten die Inhaber bei der Beantragung der neuen Indikation ggf. den zuständigen nationalen Behörden einen Risikomanagementplan zur Beurteilung vorlegen. Der CHMP stimmte zu, dass die Empfehlungen für alle oralen Darreichungsformen gelten.

Die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des CHMP-Gutachtens vom 17. Dezember 2009 wurden entsprechend geändert.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL UND PACKUNGSBEILAGEN

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem von den Niederlanden eingeleiteten Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, in der geänderten Fassung, für Valproinsäure/Valproat enthaltende Arzneimittel.
- Der Ausschuss berücksichtigte die am 13. April 2010 von verschiedenen Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Valproinsäure/Valproat enthaltenden Arzneimitteln vorgelegte Begründung des Antrags auf erneute Überprüfung sowie die Diskussion innerhalb des Ausschusses.
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Valproinsäure/Valproat enthaltenden Arzneimitteln in Bezug auf die Behandlung von Manie bei bipolarer Störung sowie bei der Vorbeugung des Wiederauftretens von Stimmungsepisoden.

- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass Valproinsäure/Valproat enthaltende Arzneimittel ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der folgenden vorgeschlagenen geänderten Indikation haben: *„Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf das Arzneimittel bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben“*.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen aller Darreichungsformen der Valproinsäure/Valproat enthaltenden Arzneimittel dahin gehend geändert werden sollten, dass Informationen über die Behandlung von manischen Episoden bei bipolarer Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, aufgenommen werden. Deshalb empfahl der Ausschuss die entsprechenden Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage. Außerdem überprüfte der CHMP das Sicherheitsprofil von Valproinsäure/Valproat in dieser Indikation und empfahl einige Änderungen der Produktinformation betreffend das Risiko für Suizidgedanken und suizidales Verhalten, die Anwendung während der Schwangerschaft und die Aufnahme von Übelkeit, Sedierung und extrapyramidalen Wirkungen als Nebenwirkungen.

Des Weiteren sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bei der Beantragung der neuen Indikation ggf. den zuständigen nationalen Behörden einen Risikomanagementplan zur Beurteilung vorlegen.

hat der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel, für welche die Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilagen in Anhang III enthalten sind, in Übereinstimmung mit den in Anhang IV dargelegten Bedingungen empfohlen.