

II. MELLÉKLET

**AZ EURÓPAI GYÓGYSZERÜGYNÖKSÉG ÁLTAL BETERJESZTETT TUDOMÁNYOS
KÖVETKEZTETÉSEK, VALAMINT AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK ÉS A
BETEGTÁJÉKOZTATÓK MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA**

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A VALPROINSAV/VALPROÁT TARTALMÚ GYÓGYSZEREK (lásd I. melléklet) TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE

A bipoláris zavar egy súlyos mentális betegség visszatérő mániás és depressziós epizódokkal, amely kiújuló affektív zavarként jelentős terhelést és működési zavart okozva világszerte az első 30 rokkantságot okozó betegség között szerepel.

A bipoláris zavar kezelése az aktuális hangulati epizód ellátását és a következő hangulati epizódok visszatérésének megelőzését foglalja magában. Bár a bipoláris zavar patogenezeise nem tisztázott, ismert tény, hogy a hangulatstabilizálók, például a valproát, megelőzhetik a kiújulást.

A hangulatstabilizálók közül a lítium a legrégebb óta alkalmazott és bevált szer, ezért ésszerűen ez az elsőként választandó gyógyszer. Nemrégiben született becslések alapján azonban akár 40% is lehet azoknak a bipoláris zavarban szenvedő betegeknek az aránya, akik nem vagy nem megfelelően reagálnak az előírt lítiumterápiára. Emellett e hatóanyag keskeny terápiás tartománya jelentős kockázatot jelent. Az antikonvulzív szerek egyre inkább alternatívaként jönnek számításba.

A valproát egy jól ismert antiepileptikum. Az Európai Unió tagállamainak többségében a valproát (valproinsav, nátrium-valproát, valproát-szeminátrium formájában) bipoláris zavarban szenvedő betegek kezelésére is engedélyezett (25 európai országban engedélyezett, amelyek közül 21 országban elsővonalbeli javallattal).

Hollandia aggályát fejezte ki a valproinsav/valproát tartalmú gyógyszereknek a bipoláris zavarban szenvedő betegek mániás epizódjainak akut kezelésében és hangulati epizódjai kiújulásának megelőzésében való hatásos és biztonságos alkalmazásával kapcsolatban. Hangsúlyozta, hogy bár a javallat számos tagállamban létezik, a tartós hatásosságot akut mánia és a hangulati epizódok kiújulásának megelőzésében nem bizonyították egyértelműen olyan, jól megtervezett klinikai vizsgálatokban, amelyek megfelelnek a CPMP „Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder” (Útmutató a bipoláris zavar kezelésére és megelőzésére szánt gyógyszerekkel kapcsolatos klinikai kutatáshoz) (CPMP/EWP/567/98) előírásainak.

1. Hatásosság

1.1 *Mánia*

A bipoláris javallat alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja számos közzétett tanulmányt nyújtott be. A valproátnak a bipoláris zavar kezelésében való hatásosságát tizenhat randomizált, összehasonlító, kettős-vak vagy nyílt klinikai vizsgálat bizonyítja.

Ezekben a vizsgálatokban közel 2500 beteg vett részt, akik közül több, mint 1400 kapott valproátot. A maga nemében ez a legnagyobb klinikai vizsgálati adathalmaz a bipoláris zavar gyógyszeres terápiájára vonatkozóan. Emellett a valproátot referencia összehasonlító kezelésként számos, atípusos antipszichotikumokkal végzett, III. fázisú vizsgálatban alkalmazták a mánia kezelésére és megelőzésére.

A benyújtott szakirodalmi hivatkozások alapján megállapítható, hogy a valproát bizonyítottan hatásos a mániás epizód akut kezelésében, amit háromhetes, placebo-kontrollos vizsgálatok támasztottak alá. Arra is van bizonyíték, hogy az akut mániás epizód kezelésében mutatkozó hatás tartós marad (akár 12 hétig), bár a 12 hetes vizsgálatokban nem volt placebo-kar, ami hiányosságnak tekinthető. Másképp fogalmazva az elvégzett vizsgálatok igazolják a valproát hatásosságát az akut mánia 21 napot

meghaladó kezelésében, de az arra vonatkozó bizonyítékok, hogy a hatás akár 12 héten át fennmarad, nem tekinthetőek teljesnek.

A CHMP valproát-tartalmú gyógyszerekre vonatkozó javaslata szerint a javallatot a klinikai vizsgálatokból származó adatok korlátai és hiányosságai miatt, mivel ezen elemzést viszonylag régebbi klinikai vizsgálatok alapján végezték e, az alábbiak szerint kell módosítani:

„Bipoláris zavar mániás epizódjának kezelése, ha a lítium ellenjavallt, vagy a beteg nem tolerálja azt. A mániás epizódot követően a kezelés folytatása mérlegelhető azon betegeknek, akik az akut mánia tekintetében reagáltak a valproátra.”

1.2 A hangulati epizódok visszatérésének megelőzése

A valproátnak a hangulati epizódok visszatérésének megelőzésében való hatásosságát lényegében két kettős-vak vizsgálat igazolja, amelyekben a fenntartó kezelés 52 hétig, illetve 20 hónapig tartott (Bowden et al., 2000 és Calabrese et al., 2005).

Bár a Bowden-vizsgálat, amely lítium- és placebo-kontrollált volt, nem igazolt statisztikailag szignifikáns különbséget az elsődleges végponti kritérium (a hangulati epizód visszatéréséig eltelt idő) tekintetében, a valproáttal kezelt betegeknek több másodlagos végpont esetében jobb eredmények születtek, mint a lítiummal vagy placebóval kezelt betegeknek. A mániás index epizódot követő 12 hónapos kezelés után a valproáttal kezelt betegek 41%-a még továbbra is remisszióban volt, míg a lítium-csoportban ez az arány 24%, a placebo-csoportban pedig 13% volt. A széleskörű Bowden-vizsgálattal *post hoc* elemzéseket végeztek. Bár az eredeti elemzés a hangulati epizód vagy depressziós epizód kiújulásáig eltelt idő tekintetében nem mutatott szignifikáns különbséget a három kezelési csoportban, a *post hoc* elemzések szerint a valproáttal kezelt betegek kevésbé gyakran morzsolódtak le hangulati epizód miatt, mint a placebóval kezelt betegek, míg a lítiummal kezelt betegeknek a vonatkozó különbség nem volt statisztikailag szignifikáns.

A Calabrese és munkatársai (2005) által elvégzett kétkarú vizsgálatban a valproát-csoportban lévő betegek több hatásossági paramétere is jobb volt, mint a lítium-csoportban lévő betegeké (statisztikailag nem szignifikáns különbség), a lítium-csoportban azonban szignifikánsan több betegnél jelentkeztek különböző mellékhatások (tremor, polyuria, polydipsia) a valproát csoporthoz képest. Kritizálható, hogy az utóbbi vizsgálat nem volt placebo-kontrollált, a lítium alkalmazása bipoláris zavar esetén azonban, különösen a kiújulás megelőzésében megalapozott szabványos kezelésnek tekinthető.

Következésképp a mánia kiújulásának megelőzése nem igazolódott. A két kiújulást megelőző vizsgálat megfelelő időtartamú volt, és mindkettőben az európai irányelveknek megfelelően aktív összehasonlító szer szerepelt. Az egyik vizsgálatból azonban hiányzott a rövid placebo-kar, ami egy hiányosság, és kétségesé teszi az eredmények érvényességét. Emellett a mániás események visszatéréséig eltelt idő tekintetében nem mutatkoztak statisztikailag jelentős különbségek. Így a valproát hatásossága a hangulati epizódok megelőzésében az elvégzett klinikai vizsgálatok alapján nincs megfelelő bizonyítékokkal alátámasztva.

1.3 A valproát kémiai formái és gyógyszerformái

A benyújtott adatok alapján nem lehet megállapítani, hogy az igényelt javallatban a valproát hatásossága a kémiai formától vagy a gyógyszerformától függ. Emellett a klinikai gyakorlat és az adagolási ajánlások szerint a napi dózist egyéni alapon, a klinikai válasznak megfelelően egy adott dózistartományon belül kell beállítani, és a bipoláris zavar kiújulásának megelőzésére a legalacsonyabb hatásos adagot kell alkalmazni. Elméletileg a lassú hatóanyag-felszabadulású gyógyszerformák a beteg együttműködése és a gyakoribb mellékhatásokkal járó magas plazma csúcscélok elkerülése szempontjából előnyösebbek lehetnek.

2 Biztonságosság

2.1. Általános biztonságosság

A valproát bipoláris zavar kezelésében történő alkalmazásával kapcsolatos vizsgálatok szerint a betegek a gyógyszert általában jól tolerálták, és nem jelentkeztek váratlan biztonságossági aggályok. A valproát biztonságossági profilja az epilepszia kezelésében történő 40 éves alkalmazás alapján jól jellemezhető. A legfőbb potenciálisan súlyos biztonságossági aggály a májműködési zavar és a hasnyálmirigy-gyulladás. A forgalomba hozatalt követő megfigyelés során nem azonosítottak váratlan jeleket. A célzott vizsgálatok azt mutatták, hogy a valproát biztonságosan alkalmazható antipszichotikus gyógyszerekkel kombinálva. Emellett nem találtak biztonságossági problémát olyan vizsgálatokban sem, ahol a bipoláris betegek egyidejűleg antidepresszáns gyógyszert szedtek.

Nemkívánatos események

A benyújtott szakirodalom és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatok alapján a bizottság javasolja a „hányinger”, „szedáció” és „extrapyramidalis zavar” nemkívánatos események felvételét az alkalmazási előírás 4.8. „Nemkívánatos hatások, mellékhatások” c. pontjába. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell néznie a megfelelő biztonságossági adatbázisokat, és jeleznie kell a fenti kiegészítésben szereplő nemkívánatos eseményekre vonatkozó előfordulási gyakoriságokat.

Terhesség

A valproát terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban azt mutatták ki, hogy *méhen belüli* valproát expozíció esetén fennáll a teratogenitás (beleértve a késleltetett szellemi fejlődést) kockázata. Ezért terhes, illetve teherbe esni kívánó nőknél a valproát mániás epizódok kezelésére nem alkalmazható, kivéve, ha a biztonságosabb alternatívák nem bizonyulnak hatásosnak vagy nem toleráltak. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

Öngyilkossági készítés

2008-ban az amerikai FDA által az antiepileptikumokra vonatkozó klinikai vizsálati adatokkal elvégzett metaanalízis eredményeit, valamint a spontán és szakirodalmi bejelentéseket figyelembe véve a mellékhatásfigyelő munkacsoport megállapította, hogy mindegyik antiepileptikum esetében fennáll az öngyilkosságra irányuló gondolatok és viselkedés kockázata, bár ez a kockázat alacsony. A PhVWP rendelkezésére álló bizonyítékok alapján megállapodás született arról, hogy az Európai Unióban forgalomban lévő valamennyi antiepileptikum alkalmazási előírását az öngyilkossági készítésre vonatkozó figyelmeztetéssel kell kiegészíteni.

2.2 Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultjával tárgyaltak egy kockázatkezelési terv szükségességéről. Figyelembe véve, hogy a különböző EU tagállamokban az engedélyezett valproát készítmények között különbségek vannak a tekintetben, hogy az alkalmazási előírásban szerepel-e vagy sem a bipoláris zavar javallat, a CHMP a következő javaslatot értett egyet:

Az engedélyezett valproinsav/valproát készítményekre vonatkozó forgalomba hozatali engedélyek azon jogosultjainak, akik az új javallatot alkalmazzák, kockázatkezelési tervet kell benyújtaniuk az érintett tagállam illetékes nemzeti hatóságához. A kockázatkezelési terv tartalmát, célkitűzéseit és megvalósítását az érintett forgalomba hozatali engedély jogosultjának és az illetékes nemzeti hatóságnak kell egyeztetni.

3 Felülvizsgálat

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultja közül többen írásbeli értesítést nyújtottak be az Európai Gyógyszerügynökséghez 2010. február 27-én, kérelmezve a vélemény felülvizsgálatát. A felülvizsgálati kérelem részletes indoklását 2010. április 13-án nyújtották be az Ügynökséghez.

A felülvizsgálat indokai főként inkább a megvalósítási problémákhoz kapcsolódnak, nem a tudományos indokláshoz. Minden jogosult egyetértett az alkalmazási előírás javasolt általános változtatásaival, amelyet úgy értelmeztek, hogy a bipoláris zavarra vonatkozó változtatások az új, illetve módosított javallatot kérelmező forgalomba hozatali engedély jogosultjaira vonatkoznak. A valproát már jól ismert biztonságossági profilját alapul véve, a forgalomba hozatali engedély jogosultjai nem értettek egyet a kockázatkezelési terv benyújtási kötelezettségével. Ezenfelül a forgalomba hozatali engedély jogosultjai arra hivatkoztak, hogy néhány tagállamban a szirupokat és a belsőleges oldatokat is jóváhagyták már a bipoláris zavar kezelésére.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott felülvizsgálati kérelem részletes indoklását tekintetbe véve, a CHMP egyetértett azzal, hogy a bipoláris zavarokra vonatkozó változtatások a javallatban az új, illetve módosított javallatot kérelmező forgalomba hozatali engedély jogosultjaira vonatkoznak, ahol ez alkalmazható. Emellett az új javallatot kérelmezése során a forgalomba hozatali engedély jogosultjának kockázatkezelési tervet kell benyújtania az illetékes nemzeti hatósághoz értékelésre, amennyiben ez alkalmazható. A CHMP egyetértett azzal, hogy a javaslatok az összes belsőleges úton alkalmazott gyógyszerformára vonatkoznak.

A CHMP tudományos következtetéseit tartalmazó 2009. december 17-i véleményt ennek megfelelően felülvizsgálták.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSOK ÉS A BETEGTÁJÉKOZTATÓK MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel

- A bizottság tekintetbe vette a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, Hollandia által indítványozott, a valproinsav/valproát tartalmú gyógyszerekre vonatkozó betérésztést.
- A bizottság tekintetbe vette a forgalomba hozatali engedély különféle jogosultjai által 2010. Április 13-án benyújtott felülvizsgálati kérelem indokait a valproinsav/valproát tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan, valamint a bizottságon belül lefolytatott vitát;
- A bizottság a bilopáris zavarban előforduló mánia, valamint a hangulati epizódok visszatérésének megelőzése vonatkozásában megvizsgálta a valproinsav/valproát tartalmú gyógyszerek hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó valamennyi benyújtott adatot.
- A bizottság megállapította, hogy a valproinsav/valproát tartalmú gyógyszerek kockázat-előny aránya az alábbi, javasolt módosított javallatban pozitív: *„Bipoláris zavar mániás epizódjának kezelése, ha a lítium ellenjavallt, vagy a beteg nem tolerálja azt. A mániás epizódot követően a kezelés folytatása mérlegelhető azon betegeknél, akik az akut mánia tekintetében reagáltak a valproátra.”*
- A bizottság megállapította, hogy a valproinsav/valproát tartalmú összes gyógyszerforma kísérő iratait ki kell egészíteni azzal az információval, hogy bipoláris zavar esetén előforduló mánia kezelésére javasolt, ha a lítium ellenjavallt vagy nem toleráltó, és ezért javasolta az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató megfelelő pontjainak megfelelő módosítását. Emellett a CHMP megvizsgálta a valproinsav/valproát biztonságossági profilját ebben a javallatban, és a kísérő iratok bizonyos módosítását javasolta az öngyilkossági gondolatok és viselkedés kockázatával, a

terhesség alatt történő alkalmazásával valamint a hányinger, szedációs és eytrapramidalis hatások, mint nemkívánatos hatásokkal való kiegészítéssel kapcsolatban.

Emellett az új javallatot kérelmezése során a forgalomba hozatali engedély jogosultjainak kockázatkezelési tervet kell benyújtania az illetékes nemzeti hatósághoz értékelésre, amennyiben ez alkalmazható.

A fentieknek megfelelően a CHMP javasolta az I. mellékletben foglalt gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyének fenntartását, amelyekre vonatkozóan az alkalmazási előírások és a betegtájékoztatók érintett részeinek módosításait a III. melléklet tartalmazza, összhangban a IV. mellékletben meghatározott feltételekkel.