



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Vragen en antwoorden inzake de beoordeling van valproaat bevattende geneesmiddelen voor gebruik bij bipolaire stoornis

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van valproaat bij de behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis afgerond. Het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Bureau heeft geconcludeerd dat de voordelen van valproaat bij deze aandoening groter zijn dan de risico's ervan, en dat alle vergunningen voor het in de handel brengen in die zin dienen te worden gewijzigd dat zij de behandeling omvatten van manische episoden bij bipolaire stoornissen wanneer lithium gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt.

De beoordeling werd uitgevoerd ingevolge een verwijzing uit hoofde van artikel 31.¹

Wat is valproaat?

Valproaat is een zout (natrium of seminatrium) van valproïnezuur, een geneesmiddel tegen epilepsie dat ook bij patiënten met bipolaire stoornis kan worden gebruikt. Dit is een geestesziekte met afwisselende perioden van verhoogde stemming (manie) en depressie. Het is niet precies bekend hoe valproïnezuur werkt, maar het is wel bekend dat het de activiteit van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) verhoogt door de beschikbare hoeveelheid GABA in de ruimten tussen zenuwcellen te vergroten. Neurotransmitters zijn chemische stoffen die zorgen dat zenuwcellen met elkaar kunnen communiceren. Een verhoging van de hoeveelheid GABA in de hersenen wordt in verband gebracht met stabilisatie van de stemming en hierdoor kunnen de met bipolaire stoornis verbonden manische episoden (extreem verhoogde stemming) worden beheerst.

Geneesmiddelen die valproaat bevatten, zijn sinds het midden van de jaren 1960 verkrijgbaar. Zij worden in alle lidstaten van de Europese Unie (EU) onder diverse merknamen, zoals Depakine/Deprakine, Depakote en Epilim, en als generieke geneesmiddelen op de markt gebracht.

¹ Artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, verwijzing in het belang van de Gemeenschap.



Waarom werd het gebruik van valproaat bij bipolaire stoornis beoordeeld?

Op 15 april 2008 heeft de fabrikant van Valproaat Ratiopharm Chrono, een generiek geneesmiddel dat valproaat bevat en als anti-epilepticum wordt gebruikt, bij de Duitse regelgevende instantie voor geneesmiddelen een aanvraag ingediend voor uitbreiding van het gebruik ervan met de 'acute behandeling van manische episoden en preventie van recidive bij patiënten met bipolaire stoornis'. Deze uitbreiding kwam overeen met het referentiegeneesmiddel waarop het generieke geneesmiddel is gebaseerd. Op 9 maart 2009 maakte de Nederlandse regelgevende instantie voor geneesmiddelen bezwaar tegen deze wijziging.² Reden voor het bezwaar was dat de overgelegde gegevens ter ondersteuning van dit gebruik te beperkt zouden zijn.

Op 16 april 2009 uitte het Nederlandse bureau ook algemene bedenkingen omtrent de werkzaamheid en veiligheid van valproïnezuur en valproaat bij deze indicatie, waarbij werd opgemerkt dat de handelsvergunningen voor deze indicatie tussen de lidstaten verschilden. Daarom werd het CHMP verzocht een volledige beoordeling uit te voeren van de baten-risicoverhouding van valproïnezuur en valproaat bij de behandeling en preventie van manische episoden bij bipolaire stoornis, en om een advies uit te brengen omtrent de wijziging van de handelsvergunningen in de gehele EU voor geneesmiddelen die valproaat bevatten.

Welke gegevens heeft het CHMP bestudeerd?

Het Comité heeft de informatie bestudeerd die door de fabrikanten van valproaat bevattende geneesmiddelen is geleverd ter ondersteuning van het gebruik van valproaat bevattende geneesmiddelen bij bipolaire stoornissen. Dit betrof onder andere gepubliceerde artikelen over de resultaten van 16 klinische onderzoeken naar valproaat bij acute manie (zowel op zichzelf staand als in combinatie) en bij de preventie van recidive (terugkeer) van stemmingsepisoden bij bipolaire stoornis.

Wat zijn de conclusies van het CHMP?

Het CHMP merkte op dat 25 lidstaten de indicatie in de EU hadden goedgekeurd. De door de fabrikanten overgelegde onderzoeken bevatten enig bewijs dat valproaat werkzaam is ter acute behandeling van manische episoden, zoals bleek uit drie weken durende placebogecontroleerde onderzoeken. Het bewijs ter ondersteuning van het gebruik van valproaat bij onderhoudsbehandeling voor de preventie van acute manische episoden is beperkter, aangezien dit niet met placebo vergeleken is. Over het geheel gezien zijn de gegevens ter ondersteuning van het gebruik van valproaat als eerstelijnsbehandeling onvoldoende. Het CHMP heeft geadviseerd valproaat te gebruiken voor de behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis bij patiënten die niet kunnen worden behandeld met lithium (een ander voor bipolaire stoornissen gebruikt geneesmiddel).

In het licht van de beschikbare gegevens en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, heeft het CHMP geconcludeerd dat de voordelen van valproaat bevattende geneesmiddelen voor het beheersen van manische episoden bij bipolaire stoornis wanneer lithium gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt, nog steeds groter zijn dan de risico's ervan, en heeft het derhalve geadviseerd alle vergunningen voor het in de handel brengen van deze geneesmiddelen in die zin te wijzigen dat de indicatie ofwel erin wordt opgenomen, ofwel wordt aangepast. Het Comité heeft ook geconcludeerd dat

² Dit bezwaar werd ingediend uit hoofde van artikel 6, lid 12 van Verordening (EG) 1084/2003 als gewijzigd, verwijzing op basis van een wijziging in een vergunning voor het in de handel brengen.

de indicatie 'preventie van recidive van stemmingsepisoden' niet door de overgelegde gegevens wordt gestaafd.

Er kan echter overwogen worden om de behandeling na de manische episode voort te zetten bij patiënten die goed op valproaat hebben gereageerd.

Deze wijziging is ook van toepassing op generieke geneesmiddelen, waaronder Valproat Ratiopharm Chrono.

Omdat bipolaire stoornis voornamelijk bij volwassen patiënten voorkomt, is de wijziging niet van toepassing op vloeibare formuleringen van valproaat voor gebruik bij kinderen.

Het besluit van de Europese Commissie werd op 26 augustus 2010 gepubliceerd.

Rapporteur:	Dr. Martina Weise (DE)
Corapporteur:	Dr. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Begindatum verwijzing:	23 april 2009
Antwoorden firma verstrekt op:	3 augustus en 26 oktober 2009
Adviesdatum:	17 december 2009