

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Лекарствените продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин (leuprorelin), са показани при рак на простатата, рак на гърдата и заболявания, които засягат женската репродуктивна система (напр. ендометриоза, маточни фиброми) и ранен пубертет. Те могат да се инжектират подкожно или интрамускулно и се предлагат под формата на импланти в предварително напълнени спринцовки, прах и разтворител за инжектиране (разтвор или суспензия) и прах и разтворител за инжектиране в предварително напълнени спринцовки.

Тези продукти се различават по сложността и броя на стъпките на разтваряне и прилагане и носят риска от грешки на лекарствената терапия (ГЛТ), което в някои случаи води до недостатъчно дозиране и следователно до липса на ефикасност (ЛЕ).

Процесът по разтваряне на Eligard (от Astellas) е особено сложен, с най-високия брой включени стъпки и по-голямата част от ГЛТ, докладвани за този продукт. За този продукт през годините са приложени няколко мерки за минимизиране на риска (ММР) за намаляване на риска от ГЛТ, потенциално водещи до ЛЕ, включително обучителни материали, директно съобщение до медицинските специалисти (ДСМС) през 2014 г. и 2017 г., обучение с демонстрационно устройство, промяна на буталото на спринцовката и въвеждане на нова игла за безопасност през 2019 г. През 2014 г. притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) Astellas се ангажира с разработването на ново устройство за Eligard, за да улесни разтварянето и приложението и следователно да сведе до минимум риска от ГЛТ. През 2018 г. Astellas съобщи, че разработването на този уред не е успешно поради съществени промени в състава на продукта, необходими за тази промяна. Беше отбелязано, че въпреки всички приложени ММР, броят на докладите за ГЛТ остава висок. Следователно е необходимо прилагането на подходящи регулаторни действия, за да се намали рискът от ГЛТ посредством усъвършенствано устройство за прилагане.

Докладите за ГЛТ и случаите, кодирани като проблеми на продукта, не се ограничават само до Eligard, а засягат и други продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин. Не са докладвани случаи, показателни за ГЛТ, за лекарствени форми без удължено освобождаване с леупрорелин.

На 7 юни 2019 г. Германия образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск за лекарствените продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени и да издаде научно становище относно ГЛТ и свързаната с тях липса на ефикасност.

На 14 май 2020 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Цялостно резюме на научната оценка на PRAC

Въпреки че ползата от лекарствените продукти, съдържащи леупрорелин, е установена при техните одобрени показания, е очевидно, че ефикасността на лечението може да бъде компроментирана, ако пациентите не приемат предвидената доза. Отбелязани са редица ГЛТ, водещи до недостатъчно дозиране и съответно свързани с ЛЕ. Оценката на данните за безопасността след пускането на пазара във връзка с ГЛТ показва, че в по-голямата част от случаите, при които е налична информацията относно показанието, включените продукти са използвани при лечението на рак на простатата. Като се има предвид, че ракът на простатата е животозастрашаващо заболяване, компрометираната ефикасност поради ГЛТ е неприемлива.

Съобщенията за клинични случаи на ГЛТ са оценени за всеки лекарствен продукт с удължено освобождаване, съдържащ леупрорелин, въз основа на данни, получени от базата данни EudraVigilance (EV), подадени от ПРУ и ограничени данни от литературата. Въпреки ограниченията на спонтанното докладване, данните показват, че продукти с по-сложни или по-висок брой стъпки на разтваряне в подготовката и приложението им имат по-голям потенциал за ГЛТ. Това съответства на факта, че за Eligard е получен най-големият брой доклади за ГЛТ, който е също така продуктът с най-сложния процес на разтваряне. Честотата на докладване за Eligard е приблизително 10 пъти по-висока в сравнение с процента на докладване на лекарствените форми с двойни предварително напълнени спринцовки (DPS) от Takeda и свързаните с него ПРУ, които имат значително по-малко стъпки на разтваряне за приготвянето на разтвора (съответно 3 доклада/1000 пациент-години в сравнение с 0,35 доклада/1000 пациент-години). Относно Lutrate Depot, продукт който също има ниво на сложност в процеса на разтваряне, честотата на докладване е 1,80 доклада/1000 пациент-години. Процентът на докладване на ГЛТ на продуктите от групата на Novartis съответства на 0,31/1000 пациент-години, докато за други импланти честотата на докладване е нулева.

Най-високият процент на докладване на ГЛТ с Eligard може отчасти да се обясни с повишената осведоменост на медицинските специалисти (МС) след двукратното разпространение на ДСМС и предоставените образователни материали от Astellas. Може обаче да се твърди, че същите фактори може да са имали косвено въздействие и върху другите лекарствени продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин, което също води до увеличаване на честотата на докладване.

С течение на годините ПРУ Astellas е въвел няколко ММР, за да сведе до минимум риска от ГЛТ, но независимо от това все още се докладва за ГЛТ, което показва, че тези ММР не са достатъчно ефективни. ПРУ не успява да разработи средство с две предварително напълнени спринцовки и по-малко на брой и по-малко сложни стъпки за разтваряне, които да заместят настоящото изделие.

Като взема предвид сериозността на рисковете, свързани с тези ГЛТ, фактът, че въведените ММР не са намалили в достатъчна степен този риск и че за други лекарствени продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин, за които е докладвано, че този вид изделие (двойни камери) има по-малък брой докладвани ГЛТ, PRAC счита, че разработването на ново изделие е най-ефективната мярка за свеждане до минимум на риска от ГЛТ, свързан с Eligard, и следователно за намаляване на риска от липса на ефикасност за този продукт. Поради това то трябва да бъде включено като условие в съответните разрешения за употреба и съответните изменения трябва да бъдат подадени до съответните национални компетентни органи (НКО) до 31 октомври 2021 г.

В междинния период рутинните ММР под формата на актуализации на продуктовата информация се считат за необходими за повишаване на осведомеността на лекарите за свеждане до минимум на риска от ГЛТ, свързан с употребата на Eligard. Тези актуализации включват изменения на точки 4.2 и 4.4 на кратката характеристика на продукта (КХП), за да се информират МС за потенциала от ГЛТ, свързани с употребата на продукта, и за да се подчертае, че инструкциите за разтваряне и прилагане трябва да се спазват стриктно. Когато се подозира ГЛТ, пациентът трябва да бъде наблюдаван по подходящ начин.

Повечето ГЛТ, свързани с Lutrate Depot (от GP-Pharm и свързаните с него ПРУ), разкриват, че са настъпили в рамките на определен етап от процеса на подготовка. Затова PRAC счита, че точка 6.6 от КХП следва да се преразгледа, за да включва по-ясни инструкции за разтваряне и опаковката на продукта трябва да се промени, за да се улесни достъпа до инструкции за употреба за МС и да се подчертае значението на четенето на инструкциите преди разтваряне и

приложение. PRAC заключава, че настоящите ММР, приложени заедно с предложените изменения в продуктовата информация, са достатъчни, за да се сведе до минимум риска от ГЛТ за този продукт.

PRAC отбелязва, че в приблизително 45 % от случаите, извлечени от EV, липсват основни данни, необходими за извършване на подробен анализ на основните причини. Поради това от всички ПРУ се изисква да извършват проследяване на всеки съобщен случай на ГЛТ съгласно Ръководството за добра практика за регистриране, кодиране, докладване и оценка на ГЛТ (ЕМА/762563/2014). Проследяването на случаите на ГЛТ трябва да се счита за рутинна дейност по проследяване на лекарствената безопасност, посредством която ПРУ трябва да се опитват да получават съответна информация, която не е предоставена в първоначалния доклад.

Въз основа на прегледа на всички налични данни PRAC е на мнение, че „терапевтичните грешки, водещи до липса на ефикасност“, следва да се считат за важен идентифициран риск за всички лекарствени продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин, и да бъдат включени в съществуващите планове за минимизиране на риска (ПМР). Приложимите дейности за проследяване на лекарствената безопасност и мерките за минимизиране на риска трябва съответно да бъдат изброени в ПМР. Лекарствените продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин, за които няма ПМР, не е необходимо да го въвеждат, а трябва да включват „лекарствени грешки, които водят до липса на ефикасност“, като проблем с безопасността, пораждащ особено безпокойство, който трябва да бъде наблюдаван посредством периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ). Честотата на подаване на ПАДБ трябва да се преразгледа от настоящите 5 години на 2 години.

Анализът на докладите на ГЛТ показва, че грешки са причинени от различни видове МС, като например лекари и медицински сестри, но също така и от пациентите. Предвид сложността на процеса на разтваряне на лекарствените продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин, и за да се сведе до минимум извършването на ГЛТ от пациентите, всички ПРУ следва да гарантират, че лекарствените продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин, се обработват, приготвят и прилагат само от медицински специалисти, запознати с тези процедури. Следователно твърдението, че продукта следва да се обработва, приготвя и прилага само от медицински специалисти, които са запознати с тези процедури, следва да се добави в точка 4.2 на КХП и в точка 3 от листовката на всички лекарствени продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин. В това отношение всяко позоваване в продуктовата информация (ПИ) за самостоятелно приложение от пациента трябва да се премахне.

Като се има предвид по-високият процент на докладване на ГЛТ, наблюдаван след предишното разпространение на ДСМС за Eligard, се счита, че ДСМС са имали въздействие за повишаване на осведомеността на медицинските специалисти относно възможността за ГЛТ. Следователно PRAC се съгласи с разпространението на ДСМС, за да подчертае колко е важно да се следва стриктно и внимателно процеса на разтваряне за всички лекарствени продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин.

Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти с удължено освобождаване, съдържащи леупрорелин, остава благоприятно при спазване на измененията в продуктова информация и описаните по-горе условия.

Поради това CMDh препоръчва изменението на условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи леупрорелин.