

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Depotní léčivé přípravky obsahující leuprorelin jsou indikovány u karcinomu prostaty, karcinomu prsu, stavů postihujících ženskou reprodukční soustavu (např. endometriózy, děložních myomů) a u předčasné puberty. Lze je injekčně podávat subkutánně nebo intramuskulárně a jsou dostupné také jako implantáty v předplněných injekčních stříkačkách, jako prášek a rozpouštědlo pro injekci (roztoku nebo suspenze) a jako prášek a rozpouštědlo pro injekci v předplněné injekční stříkačce.

Tyto přípravky se liší ve složitosti a počtu kroků rekonstituce a podání a nesou s sebou riziko chyb v medikaci, což vede v některých případech k poddávkování a následně k nedostatečné účinnosti.

Zvláště složitý je postup rekonstituce přípravku Eligard (od společnosti Astellas), který vyžaduje nejvyšší počet kroků a u něhož je hlášena většina případů chyb v medikaci. U tohoto přípravku bylo během let zavedeno několik opatření pro minimalizaci rizik s cílem snížit riziko chyb v medikaci, které mohou vést k nedostatečné účinnosti, zahrnujících edukační materiály, přímé sdělení zdravotnickým pracovníkům (DHPC) v letech 2014 a 2017, nácvik se cvičným prostředkem, úpravu pístu a zavedení nové bezpečnostní jehly v roce 2019. V roce 2014 spustil držitel rozhodnutí o registraci společnost Astellas pro přípravek Eligard vývoj nového prostředku, který by měl usnadnit rekonstituci a podání a tudíž minimalizovat riziko chyb v medikaci. V roce 2018 společnost Astellas oznámila, že vývoj tohoto prostředku selhal z důvodu velkých změn ve složení přípravku, které jsou pro tuto úpravu nutné. Ukázalo se, že i přes zavedená opatření pro minimalizaci rizik je počet hlášených chyb v medikaci stále vysoký. Jsou proto potřebná vhodná regulační opatření, která by prostřednictvím vylepšeného aplikačního prostředku snížila riziko chyb v medikaci.

Hlášení chyb v medikaci a případů označených kódem pro problémy s přípravkem se netýkají pouze přípravku Eligard, ale i jiných depotních přípravků obsahujících leuprorelin. U nedepotních forem leuprorelinu nebyly žádné případy svědčící pro chyby v medikaci hlášeny.

Proto dne 7. června 2019 zahájilo Německo na základě farmakovigilančních údajů přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádalo výbor PRAC o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik depotních léčivých přípravků obsahujících leuprorelin a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena, a o odborný názor na chyby v medikaci a související nedostatečnou účinnost.

Výbor PRAC přijal dne 14. května 2020 doporučení, jež poté v souladu s čl. 107k směrnice 2001/83/ES posoudila koordinační skupina CMDh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

I když je přínos léčivých přípravků obsahujících leuprorelin ve schválených indikacích stanoven, je zjevné, že účinnost léčby může být ohrožena, pokud pacienti nedostanou zamýšlenou dávku. Bylo zaznamenáno mnoho případů chyb v medikaci vedoucích k poddávkování a následné nedostatečné účinnosti. Posouzení údajů o bezpečnosti souvisejících s chybami v medikaci po uvedení přípravku na trh ukázalo, že ve většině případů, u nichž byla dostupná informace o indikaci, byly příslušné přípravky podávány při léčbě karcinomu prostaty. Vzhledem k tomu, že karcinom prostaty je život ohrožující onemocnění, je snížení účinnosti z důvodu chyb v medikaci nepřijatelné.

Hlášené případy chyb v medikaci byly u každého depotního přípravku obsahujícího leuprorelin posouzeny na základě dat získaných z databáze EudraVigilance (EV), která předložili držitelé rozhodnutí o registraci, a z omezených dat z literatury. I přes omezení daná spontánním hlášením údaje ukázaly, že přípravky se složitějšími nebo početnějšími kroky rekonstituce při přípravě a podání mají pro chyby v medikaci vyšší potenciál. To odpovídá skutečnosti, že nejvyšší počet hlášených chyb v medikaci byl zaznamenán u přípravku Eligard, což je také přípravek s nejsložitějším postupem rekonstituce. Četnost hlášení byla u přípravku Eligard přibližně 10krát vyšší než četnost hlášení

u lékových forem s dvoukomorovou předplněnou injekční stříkačkou společnosti Takeda a přidružených držitelů rozhodnutí o registraci, jejichž rekonstituce vyžaduje významně méně kroků, (3 hlášení/1 000 pacient-roků oproti 0,35 hlášení/1 000 pacient-roků). U přípravku Lutrate Depot, což je také přípravek se složitým postupem rekonstituce, byla četnost hlášení 1,80 hlášení/1 000 pacient-roků. Četnost hlášení chyb v medikaci u přípravků skupiny Novartis činí 0,31/1 000 pacient-roků, přičemž u jiných implantátů je četnost hlášení nulová.

Nejvyšší četnost hlášení chyb v medikaci u přípravku Eligard by mohla být částečně dána vyšším povědomím zdravotnických pracovníků (HCP) o této možnosti po dvojím rozeslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům a poskytnutí edukačních materiálů od společnosti Astellas. Je ovšem možné namítnout, že stejné faktory mohly mít nepřímý dopad také na další depotní přípravky obsahující leuprorelin a zvýšit četnosti hlášení také u nich.

Držitel rozhodnutí o registraci společnost Astellas zavedl v průběhu let několik opatření pro minimalizaci rizik s cílem minimalizovat riziko chyb v medikaci, ovšem chyby v medikaci jsou hlášeny nadále, což znamená, že tato opatření pro minimalizaci rizik nejsou dostatečně účinná. Držiteli rozhodnutí o registraci se nepodařilo vyvinout prostředek se dvěma předplněnými injekčními stříkačkami a méně složitou rekonstitucí s méně kroky, kterým by nahradil současný prostředek.

Při zvážení závažnosti rizik spojených s těmito chybami v medikaci, skutečností, že zavedená opatření pro minimalizaci rizik nevedla k dostatečné minimalizaci rizika a že u jiných depotních léčivých přípravků obsahujících leuprorelin s tímto typem prostředku (dvoukomorovou stříkačkou) je hlášeno méně chyb v medikaci, dospěl výbor PRAC k názoru, že nejúčinnějším opatřením k minimalizaci rizika chyb v medikaci spojeného s přípravkem Eligard, a tedy i ke snížení rizika nedostatečné účinnosti tohoto přípravku, je vývoj nového prostředku. Ten by měl být proto zahrnut jako podmínka do příslušného rozhodnutí o registraci a dané změny by měly být předloženy příslušným národním orgánům do 31. října 2021.

Do té doby jsou považována za nezbytná rutinní opatření pro minimalizaci rizik ve formě aktualizace informací o přípravku s cílem zvýšit povědomí lékařů o nutnosti minimalizovat riziko chyb v medikaci spojené s užíváním přípravku Eligard. Tato aktualizace zahrnuje změny v bodech 4.2 a 4.4 souhrnu údajů o přípravku, které poskytnou zdravotnickým pracovníkům informace o možnosti chyb v medikaci v souvislosti s užíváním přípravku a zdůrazní, že je třeba striktně dodržovat pokyny pro rekonstituci a podání. V případě podezření na chybu v medikaci je třeba pacienta příslušným způsobem sledovat.

U většiny chyb v medikaci spojených s přípravkem Lutrate Depot (od společnosti GP-Pharm a přidružených držitelů rozhodnutí o registraci) bylo zjištěno, že k nim došlo během konkrétního kroku postupu přípravy. Proto je výbor PRAC toho názoru, že bod 6.6 souhrnu údajů o přípravku je třeba upravit tak, aby obsahoval jasnější pokyny pro rekonstituci, a balení přípravku je třeba změnit tak, aby usnadňovalo zdravotnickým pracovníkům přístup k návodu k použití a upozorňovalo, že před rekonstitucí a podáním je důležité si přečíst pokyny. Výbor PRAC dospěl k závěru, že současná zavedená opatření pro minimalizaci rizik jsou spolu s navrhovanými úpravami v informacích o přípravku u tohoto přípravku pro minimalizaci rizika chyb v medikaci dostatečná.

Výbor PRAC uvedl, že přibližně ve 45 % případů získaných z databáze EV chyběly základní údaje nutné pro provedení podrobné analýzy příčiny. Proto je od všech držitelů rozhodnutí o registraci požadováno, aby prováděli následné sledování každého nahlášeného případu chyb v medikaci podle Příručky pro správné postupy zaznamenávání, kódování, hlášení a hodnocení chyb v medikaci (EMA/762563/2014). Následné sledování případů chyb v medikaci by mělo být považováno za rutinní činnost v rámci farmakovigilance, prostřednictvím které by se držitelé rozhodnutí o registraci měli pokusit získat relevantní informace, které v původním hlášení nejsou obsaženy.

Na základě přezkoumání všech dostupných údajů je výbor PRAC toho názoru, že „chyby v medikaci, které vedou k nedostatečné účinnosti“ je u všech depotních přípravků obsahujících leuprorelin potřeba považovat za významné identifikované riziko, které je třeba zařadit do stávajících plánů minimalizace rizika). Příslušné činnosti v rámci farmakovigilance a opatření pro minimalizaci rizik je třeba odpovídajícím způsobem zařadit do plánů minimalizace rizik. Depotní přípravky obsahující leuprorelin, které nemají plán minimalizace rizik zavedený, ho nemusejí zavádět, ale musejí zařadit „chyby v medikaci, které vedou k nedostatečné účinnosti“ jako otázku bezpečnosti zvláštního zájmu, kterou je nutné monitorovat prostřednictvím pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR). Četnost předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti je třeba změnit ze stávajících 5 let na 2 roky.

Analýza zpráv o chybách v medikaci ukázala, že chyby se týkají různých typů zdravotnických pracovníků, jako jsou lékaři a zdravotní sestry, ale také pacientů. Vzhledem ke složitosti postupu rekonstituce depotních léčivých přípravků obsahujících leuprorelin a s cílem minimalizovat chyby v medikaci ze strany pacientů by měli všichni držitelé rozhodnutí o registraci zajistit, aby s depotními léčivými přípravky obsahujícími leuprorelin manipulovali, připravovali je a podávali pouze zdravotničtí pracovníci, kteří jsou s těmito postupy obeznámeni. Z tohoto důvodu by do bodu 4.2 souhrnu údajů o přípravku a do bodu 3 příbalové informace všech depotních léčivých přípravků obsahujících leuprorelin mělo být přidáno prohlášení, že s depotními léčivými přípravky obsahujícími leuprorelin by měli manipulovat, připravovat je a podávat pouze zdravotničtí pracovníci, kteří jsou s těmito postupy obeznámeni. Vzhledem k tomu je třeba z příbalové informace vymazat jakoukoliv zmínku o samostatném podání přípravku pacientem.

Z důvodu vyšší četnosti hlášení chyb v medikaci, která byla pozorována po předchozím rozeslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům k přípravku Eligard, se má za to, že tyto dopisy mají dopad na zvýšení povědomí zdravotnických pracovníků o možnosti chyb v medikaci. Proto se výbor PRAC shodl na rozesílání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům zdůrazňujících důležitost striktního a pečlivého dodržování postupu rekonstituce u všech depotních léčivých přípravků obsahujících leuprorelin.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí skupina CMDh s celkovými závěry a odůvodněním doporučení výboru PRAC.

Celkové shrnutí

Výbor CMDh tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik depotních léčivých přípravků obsahujících leuprorelin za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro depotní léčivé přípravky obsahující leuprorelin.