

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Leuprorelinholdige depotlægemidler er indiceret til prostatakræft, brystkræft og sygdomme i de kvindelige forplantningsorganer (dvs. endometriose, fibroma uteri) og tidlig pubertet. De kan injiceres subkutant eller intramuskulært, og de findes som implantater i fyldt sprøjte, pulver og solvens til injektionsvæske (opløsning eller suspension) og pulver og solvens til injektion, i fyldt sprøjte.

Disse produkter varierer i kompleksitet og antal trin til rekonstitution og administration og indebærer en risiko for medicineringsfejl, der i visse tilfælde kan føre til underdosering og efterfølgende manglende virkning.

Processen for rekonstitution af Eligard (fra Astellas) er særdeles kompleks. Den involverer det højeste antal trin og har givet sig udslag i det højeste antal indberettede medicineringsfejl for dette produkt. For dette produkt er der gennem årene indført adskillige risikominimeringsaktiviteter for at mindske risikoen for medicineringsfejl, der kan resultere i manglende virkning, herunder uddannelsesmaterialer, direkte henvendelse til sundhedspersoner i 2014 og 2017, oplæring med dummy-anordning, tilpasning af stempelstangen og indførelsen af en ny sikkerhedsnål i 2019. I 2014 forpligtede indehaveren af markedsføringstilladelsen, Astellas, sig til at udvikle en ny anordning til Eligard, der skulle lette rekonstitutions- og administrationsprocessen og minimere risikoen for medicineringsfejl. I 2018 indberettede Astellas, at udviklingen af denne anordning mislykkedes på grund af store ændringer i produktsammensætningen, der var nødvendige for denne ændring. Det blev bemærket, at trods alle de indførte risikominimeringsaktiviteter forblev antallet af indberettede medicineringsfejl højt. Passende regulatoriske tiltag er derfor nødvendige for at reducere risikoen for medicineringsfejl ved hjælp af en forbedret administrationsanordning.

De indberettede medicineringsfejl og tilfælde klassificeret som produktproblemer er ikke begrænset til Eligard, men vedrører også andre leuprorelinholdige depotprodukter. Der blev ikke påvist tilfælde, der tydede på medicineringsfejl i forbindelse med ikke-depotformuleringer af leuprorelin.

På baggrund af lægemiddelovervågningsdata indledte Tyskland derfor den 7. juni 2019 en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv nr. 2001/83/EF og bad PRAC om at vurdere betydningen af ovennævnte problemstilling, hvad angår benefit/risk-forholdet for leuprorelinholdige lægemidler og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes samt fremsætte en videnskabelig vurdering om medicineringsfejlene og den deraf følgende manglende virkning.

PRAC har den 14. maj 2020 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CMDh, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Selvom fordelene ved leuprorelinholdige lægemidler i deres godkendte indikationer er fastslået, står det klart, at behandlingens virkning kan forringes, hvis patienterne ikke modtager den tilsigtede dosis. Der blev bemærket et antal medicineringsfejl, der førte til underdosering og efterfølgende manglende virkning. Vurderingen af sikkerhedsdata efter markedsføring relateret til medicineringsfejl viste, at i de fleste af de tilfælde, hvor der forelå information om indikation, blev produkterne anvendt til behandling af prostatakræft. I betragtning af, at prostatakræft er en livstruende sygdom, er kompromitteret virkning på grund af medicineringsfejl ikke acceptabel.

Caserapporter om medicineringsfejl blev vurderet for hvert leuprorelinholdige depotprodukt, baseret på data indsamlet fra EudraVigilance-databasen og fremsendt af indehaverne af en markedsføringstilladelse og på begrænsede data fra faglitteraturen. Til trods for begrænsningerne ved spontan indberetning, viste dataene, at produkter med mere komplekse eller et højere antal rekonstitutionstrin i deres tilberedning og administration, har mere potentiale for medicineringsfejl. Det

stemmer overens med, at det højeste antal indberettede medicineringsfejl blev opnået for Eligard, som også er produktet med den mest udviklede rekonstitutionsproces. Indberetningsfrekvensen for Eligard var cirka 10 gange højere sammenlignet med indberetningsfrekvensen for formuleringerne med fyldt dobbeltsprøjte fra Takeda og tilknyttede indehavere af en markedsføringstilladelse, som har betydeligt færre rekonstitutionstrin for rekonstitution (3 indberetninger/1.000 patientår versus 0,35 indberetninger/1.000 patientår). Vedrørende Lutrate Depot, et produkt, der er kendetegnet ved en vis kompleksitet i rekonstitutionsprocessen, er indberetningsfrekvensen 1,80 indberetninger/1.000 patientår. Indberetningsfrekvensen for medicineringsfejl for produkterne fra Novartis-gruppen svarer til 0,31/1.000 patientår, mens indberetningsfrekvensen for andre implantater er nul.

Den højeste indberetningsfrekvens for medicineringsfejl med Eligard kunne til dels tilskrives den øgede bevidsthed hos sundhedspersoner efter fordoblingen af antallet af direkte henvendelser til sundhedspersoner og det udleverede oplysningsmateriale fra Astellas. Det kan dog argumenteres, at de samme faktorer kan have haft en indirekte indvirkning også på andre leuprorelinholdige depotprodukter og medført en stigning i indberetningsfrekvensen for dem også.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen Astellas har gennem årene indført adskillige risikominimeringsaktiviteter for nedbringe risikoen for medicineringsfejl. Ikke desto mindre indberettes der fortsat om medicineringsfejl, hvilket indikerer at disse risikominimeringsaktiviteter ikke er tilstrækkeligt effektive. Indehaveren af markedsføringstilladelsen formåede ikke at udvikle en anordning med to fyldte sprøjter og færre og mindre komplekse rekonstitutionstrin som erstatning for den nuværende anordning.

I betragtning af alvorligheden af risiciene forbundet med disse medicineringsfejl, den kendsgerning, at de indførte risikominimeringsaktiviteter ikke har nedbragt denne risiko tilstrækkeligt, og at andre leuprorelinholdige depotlægemidler, som inkluderer denne type anordning (dobbelte kamre), har færre indberettede medicineringsfejl, fandt PRAC, at udviklingen af en ny anordning er den mest effektive forholdsregel til at mindske risikoen for medicineringsfejl forbundet med Eligard og følgelig til at nedbringe risikoen for manglende virkning ved dette produkt. Dette bør derfor indgå som en betingelse for de respektive markedsføringstilladelser, og de relevante ændringer bør indsendes til de relevante nationale kompetente myndigheder senest den 31. oktober 2021.

I overgangsperioden skønnes rutinemæssige risikominimeringsaktiviteter i form af opdateringer af produktinformationen at være nødvendige for at øge lægernes opmærksomhed på risikoen for medicineringsfejl forbundet med brug af Eligard. Disse opdateringer inkluderer ændringer til punkt 4.2 og 4.4 i produktresuméet for at informere sundhedspersoner om potentialet for medicineringsfejl forbundet med brugen af produktet og for at understrege, at instruktionerne om rekonstitution og administration skal følges nøje. Ved mistanke om en medicineringsfejl bør patienten overvåges korrekt.

Størstedelen af medicineringsfejl med Lutrate Depot (fra GP-Pharm og tilknyttede indehavere af en markedsføringstilladelse) opstod under et specifikt trin i tilberedningsprocessen. Derfor fandt PRAC, at punkt 6.6 i produktresuméet bør ændres, således at det indeholder tydeligere instruktioner om rekonstitution, og at produktets emballage bør ændres for at lette adgangen til brugsanvisningen for sundhedspersoner og for at understrege vigtigheden af at læse anvisningen før rekonstitution og administration. PRAC konkluderede, at de allerede indførte risikominimeringsaktiviteter sammen med de foreslåede ændringer af produktinformationen er tilstrækkelige til at nedbringe risikoen for medicineringsfejl for dette produkt.

PRAC bemærkede, at vigtige data, der var afgørende for at udføre en detaljeret kerneårsagsanalyse manglede i cirka 45 % af tilfældene indhentet fra EudraVigilance-databasen. Alle indehavere af en markedsføringstilladelse anmodes derfor om at foretage en opfølgning af hvert indberettet tilfælde af medicineringsfejl, i henhold til vejledningen for god praksis ved registrering, klassificering,

indberetning og vurdering af medicineringsfejl (EMA/762563/2014). Opfølgning af tilfælde af medicineringsfejl bør betragtes som en rutinemæssig lægemiddelovervågningsaktivitet, hvorved indehaverne af en markedsføringstilladelse forsøger at skaffe relevant information, der ikke fremgår af den indledende rapport.

Baseret på gennemgangen af alle tilgængelige data, mener PRAC, at "medicineringsfejl der medfører manglende virkning" bør opfattes som vigtige identificerede risici for alle leuprorelinholdige depotprodukter og bør inkluderes i eksisterende risikominimeringsplaner. Relevante lægemiddelovervågnings- og risikominimeringsaktiviteter bør efterfølgende angives i risikominimeringsplanerne. Leuprorelinholdige depotprodukter, for hvilke der ikke findes en risikominimeringsplan, behøver ikke indføre en, men skal inkludere "medicineringsfejl, der resulterer i manglende virkning" som et sikkerhedsproblem, der skal overvåges gennem periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er). Hyppigheden for indsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger bør ændres fra de nuværende 5 år til 2 år.

Analysen af indberetninger af medicineringsfejl viste, at fejl blev begået af forskellige typer sundhedspersonale, såsom læger og sygeplejersker, men også af patienter. Grundet kompleksiteten af rekonstitutionsprocessen for leuprorelinholdige depotlægemidler og for at minimere antallet af medicineringsfejl, der kan føres tilbage til patienten, bør alle indehavere af en markedsføringstilladelse sikre, at leuprorelinholdige depotlægemidler kun håndteres, tilberedes og administreres af sundhedspersoner, der er bekendt med disse procedurer. Derfor bør en erklæring om, at produktet kun bør håndteres, tilberedes og administreres af sundhedspersoner, som er bekendt med disse procedurer, tilføjes i punkt 4.2 i produktresuméet og punkt 3 i indlægssedlen, for alle leuprorelinholdige depotlægemidler. Således bør enhver omtale i produktinformationen om patientens selvadministration slettes.

På grund af den højere indberetningsfrekvens for medicineringsfejl observeret efter de tidligere direkte henvendelser til sundhedspersoner angående Eligard anses de direkte henvendelser til sundhedspersoner for at have spillet en rolle med hensyn til at øge sundhedspersonalets bevidsthed om potentialet for medicineringsfejl. PRAC accepterede således udbredelsen af direkte henvendelser til sundhedspersoner for at understrege vigtigheden af at følge rekonstitutionsprocessen nøje for alle leuprorelinholdige depotlægemidler.

CMDh's indstilling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CMDh sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Samlet konklusion

På baggrund af ovenstående vurderer CMDh, at benefit/risk-forholdet for leuprorelinholdige depotlægemidler fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen, og i henhold til ovennævnte betingelser.

CMDh anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for leuprorelinholdige depotlægemidler ændres.