

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Leuprorelinhaltige Depotarzneimittel sind angezeigt zur Behandlung von Prostatakrebs, Brustkrebs und Krankheitsbildern, die das weibliche Fortpflanzungssystem (z. B. Endometriose, Uterusmyome) und verfrühte Pubertät betreffen. Sie können subkutan oder intramuskulär injiziert werden und sind als Implantate in Fertigspritzen, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionszubereitung (Lösung oder Suspension) und Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionszubereitung in einer Fertigspritze erhältlich.

Diese Arzneimittel unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Komplexität und Anzahl der Schritte für die Rekonstitution und Verabreichung und gehen mit einem Risiko für Medikationsfehler einher, was in manchen Fällen zu einer Unterdosierung und somit zu einer mangelnden Wirksamkeit führt.

Das Verfahren zur Rekonstitution von Eligard (von Astellas) ist besonders komplex; hier ist die größte Anzahl von Schritten erforderlich und für dieses Arzneimittel werden die meisten Medikationsfehler gemeldet. Für dieses Arzneimittel wurden im Laufe der Jahre mehrere Risikominderungsmaßnahmen umgesetzt, um das Risiko für Medikationsfehler, die möglicherweise zu mangelnder Wirksamkeit führen können, zu mindern; dies umfasst unter anderem Aufklärungsmaterialien, Rote-Hand-Briefe in den Jahren 2014 und 2017, Schulung mit einer Testvorrichtung, Modifizierung der Kolbenstange und die Einführung einer neuen Sicherheitsnadel im Jahr 2019. Im Jahr 2014 verpflichtete sich der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, Astellas, zur Entwicklung einer neuen Vorrichtung für Eligard, um die Rekonstitution und Verabreichung zu erleichtern und somit das Risiko für Medikationsfehler zu reduzieren. Im Jahr 2018 meldete Astellas, dass die Entwicklung dieser neuen Vorrichtung aufgrund erheblicher Änderungen in der Produktzusammensetzung, die für diese Modifikation erforderlich wären, fehlgeschlagen ist. Es wurde festgestellt, dass die Anzahl der Medikationsfehler trotz aller umgesetzter Risikominderungsmaßnahmen weiterhin hoch blieb. Aus diesem Grund sind angemessene regulatorische Maßnahmen erforderlich, um das Risiko für Medikationsfehler durch eine verbesserte Verabreichungsvorrichtung zu reduzieren.

Die Berichte über Medikationsfehler und als Produktprobleme eingestufte Fälle sind nicht auf Eligard beschränkt, sondern betreffen auch andere leuprorelinhaltige Depotarzneimittel. Für Nicht-Depot-Formulierungen von Leuprorelin wurden keine Fälle abgerufen, die auf Medikationsfehler hindeuten.

Daher leitete Deutschland am 7. Juni 2019 ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, den Einfluss der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis leuprorelinhaltiger Depotarzneimittel zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen, und ein wissenschaftliches Gutachten zu den Medikationsfehlern und der damit einhergehenden mangelnden Wirksamkeit zu erstellen.

Der PRAC verabschiedete am 14. Mai 2020 eine Empfehlung, die dann von der CMDh gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Obwohl der Nutzen von leuprorelinhaltigen Arzneimitteln in ihren zugelassenen Anwendungsgebieten erwiesen ist, ist offensichtlich, dass die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigt sein kann, wenn die Patienten nicht die beabsichtigte Dosis erhalten. Es wurde eine Reihe von Medikationsfehlern festgestellt, die zu Unterdosierung führten und dadurch mit einer mangelnden Wirksamkeit assoziiert waren. Die Beurteilung von im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach der Markteinführung erhaltenen Sicherheitsdaten bezüglich Medikationsfehler ließ darauf schließen, dass in der Mehrheit der Fälle, in denen Informationen zur Indikation verfügbar waren, die betroffenen Arzneimittel zur

Behandlung von Prostatakrebs angewendet wurden. Da Prostatakrebs eine lebensbedrohliche Erkrankung ist, ist eine beeinträchtigte Wirksamkeit aufgrund von Medikationsfehlern nicht akzeptabel.

Basierend auf von der EudraVigilance(EV)-Datenbank abgerufenen Daten, von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen eingereichten Daten und begrenzten Daten aus der Literatur wurden Fallberichte zu Medikationsfehlern für jedes leuprorelinhaltige Depotarzneimittel beurteilt. Trotz der begrenzten Aussagekraft von Spontanmeldungen zeigten die Daten, dass Arzneimittel mit komplizierteren Rekonstitutionsschritten oder einer höheren Anzahl dieser Schritte zur Vorbereitung und Verabreichung ein größeres Potenzial für Medikationsfehler aufweisen. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass die höchste Anzahl von Medikationsfehlern für Eligard gemeldet wurde, das auch das Arzneimittel mit dem kompliziertesten Rekonstitutionsverfahren ist. Die Melderate für Eligard war im Vergleich zu der Melderate für Doppelkammer-Fertigspritzen(Dual-Prefilled Syringe, DPS)-Formulierungen von Takeda und zugehörigen Inhabern von Genehmigungen für das Inverkehrbringen, für die deutlich weniger Rekonstitutionsschritte notwendig sind, etwa zehnmal höher (3 Meldungen/1 000 Patientenjahre im Vergleich zu 0,35 Meldungen/1 000 Patientenjahre). Bei Lutrate Depot, einem Arzneimittel, dessen Rekonstitutionsverfahren ebenfalls eine gewisse Komplexität aufweist, beträgt die Melderate 1,80 Meldungen/1 000 Patientenjahre. Die Melderate von Medikationsfehlern bei den Arzneimitteln des Novartis-Konzerns beträgt 0,31/1 000 Patientenjahre, während die Melderate für andere Implantate gleich Null ist.

Die Tatsache, dass die Melderate von Medikationsfehlern bei Eligard am höchsten ist, könnte teilweise auf die größere Aufmerksamkeit der Angehörigen der Gesundheitsberufe infolge einer zweimaligen Verbreitung von Rote-Hand-Briefen und der von Astellas bereitgestellten Aufklärungsmaterialien zurückzuführen sein. Es lässt sich jedoch argumentieren, dass dieselben Faktoren möglicherweise auch indirekt Auswirkungen auf die anderen leuprorelinhaltigen Depotarzneimittel hatten, was auch bei diesen zu erhöhten Melderaten geführt hat.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Astellas hat über die Jahre mehrere Risikominderungsmaßnahmen umgesetzt, um die Risiken für Medikationsfehler zu minimieren; trotzdem werden weiterhin Medikationsfehler gemeldet, was darauf hinweist, dass diese Risikominderungsmaßnahmen nicht effektiv genug sind. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen war nicht in der Lage, eine Vorrichtung mit zwei Fertigspritzen und weniger komplizierten Rekonstitutionsschritten sowie einer geringeren Anzahl dieser Schritte zu entwickeln, welche die aktuelle Vorrichtung ersetzen würde.

Unter Berücksichtigung der Schwere der mit diesen Medikationsfehlern assoziierten Risiken, der Tatsache, dass die umgesetzten Risikominderungsmaßnahmen dieses Risiko nicht ausreichend minimiert haben, und des Umstands, dass für andere leuprorelinhaltige Depotarzneimittel, die die entsprechende (Doppelkammer-)Vorrichtung aufweisen, weniger Medikationsfehler gemeldet werden, war der PRAC der Auffassung, dass die Entwicklung einer neuen Vorrichtung die effektivste Maßnahme ist, um das mit Medikationsfehlern assoziierte Risiko von Eligard zu minimieren und somit das damit zusammenhängende Risiko einer mangelnden Wirksamkeit dieses Arzneimittels zu reduzieren. Dies sollte daher als Auflage für die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufgenommen werden, und die entsprechenden Änderungen sind den jeweiligen zuständigen nationalen Behörden bis zum 31. Oktober 2021 vorzulegen.

In der Zwischenzeit werden routinemäßige Risikominderungsmaßnahmen in Form von Aktualisierungen der Produktinformation als notwendig erachtet, um die Ärzte stärker zu sensibilisieren und so das Risiko für Medikationsfehler im Zusammenhang mit der Anwendung von Eligard zu minimieren. Diese Aktualisierungen umfassen Änderungen der Abschnitte 4.2 und 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC), um die Angehörigen der Gesundheitsberufe über potenzielle Medikationsfehler im Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels zu informieren und

hervorzuheben, dass die Anweisungen zur Rekonstitution und Verabreichung genauestens zu befolgen sind. Wenn ein Medikationsfehler vermutet wird, ist der Patient entsprechend zu überwachen.

Es zeigte sich, dass die Mehrheit der Medikationsfehler im Zusammenhang mit Lutrate Depot (von GP-Pharm und zugehörigen Inhabern von Genehmigungen für das Inverkehrbringen) während eines bestimmten Schritts des Vorbereitungsverfahrens aufgetreten sind. Daher war der PRAC der Auffassung, dass Abschnitt 6.6 der SmPC zu überarbeiten ist, um klarere Anweisungen zur Rekonstitution aufzunehmen, und dass die Verpackung des Arzneimittels zu ändern ist, um den Zugang zu den Anweisungen zur Verwendung durch Angehörige der Gesundheitsberufe zu erleichtern und die Wichtigkeit des Durchlesens der Anweisungen vor der Rekonstitution und Verabreichung hervorzuheben. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Umsetzung der aktuellen Risikominderungsmaßnahmen zusammen mit den vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation ausreichen, um das Risiko für Medikationsfehler für dieses Arzneimittel zu minimieren.

Der PRAC stellte fest, dass essentielle Daten, die zur Durchführung einer ausführlichen Ursachenanalyse erforderlich sind, in etwa 45 % der von der EudraVigilance-Datenbank abgerufenen Fälle fehlten. Daher sind alle Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen angehalten, eine Folgeuntersuchung jedes gemeldeten Falles eines Medikationsfehlers gemäß dem „Gute Praxis“-Leitfaden zur Aufzeichnung, Kodierung, Berichterstattung und Bewertung von Medikationsfehlern (EMA/762563/2014) durchzuführen. Die Folgeuntersuchung von Fällen von Medikationsfehlern sollte als routinemäßige Pharmakovigilanzaktivität angesehen werden, durch die Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen versuchen sollten, relevante Informationen zu gewinnen, die im ursprünglichen Bericht nicht enthalten sind.

Auf Grundlage der Überprüfung aller verfügbaren Daten ist der PRAC der Auffassung, dass „Medikationsfehler, die zu mangelnder Wirksamkeit führen“ als wichtiges identifiziertes Risiko für alle leuprorelinhaltigen Depotarzneimittel anzusehen und in die vorhandenen Risikomanagementpläne (RMP) aufzunehmen sind. Zutreffende Pharmakovigilanzaktivitäten und Risikominderungsmaßnahmen sind in den RMP entsprechend aufzuführen. Für leuprorelinhaltige Depotarzneimittel, für die kein RMP existiert, muss kein RMP eingeführt werden, jedoch müssen für sie „Medikationsfehler, die zu mangelnder Wirksamkeit führen“ als Sicherheitsbedenken von besonderer Bedeutung berücksichtigt werden, das durch regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR) überwacht wird. Die Häufigkeit der Übermittlung von PSUR ist von derzeit 5 Jahren auf 2 Jahre zu revidieren.

Die Analyse von Medikationsfehlerberichten hat gezeigt, dass Fehler von verschiedenen Angehörigen der Gesundheitsberufe begangen wurden, wie z. B. von Ärzten und Pflegekräften, aber auch von Patienten. Angesichts der Komplexität des Rekonstitutionsverfahrens der leuprorelinhaltigen Depotarzneimittel und zur Minimierung der von Patienten begangenen Medikationsfehler haben alle Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen sicherzustellen, dass leuprorelinhaltige Depotarzneimittel nur von Angehörigen der Gesundheitsberufe gehandhabt, vorbereitet und verabreicht werden, die mit diesen Verfahren vertraut sind. Daher ist ein Hinweis, dass das Arzneimittel nur von Angehörigen der Gesundheitsberufe, die mit diesen Verfahren vertraut sind, gehandhabt, vorbereitet und verabreicht werden sollte, in Abschnitt 4.2 der SmPC und in Abschnitt 3 der Packungsbeilage aller leuprorelinhaltigen Depotarzneimittel aufzunehmen. In diesem Zusammenhang sind alle Verweise auf eine Selbstverabreichung durch den Patienten in der Packungsbeilage zu löschen.

Aufgrund der nach der vorherigen Verbreitung der Rote-Hand-Briefe für Eligard beobachteten höheren Melderate von Medikationsfehlern gelangte man zu dem Schluss, dass die Rote-Hand-Briefe die Aufmerksamkeit der Angehörigen der Gesundheitsberufe für potenzielle Medikationsfehler erhöht

haben. Daher einigte sich der PRAC auf die Verteilung eines Rote-Hand-Briefs, um die Wichtigkeit der strengen und sorgfältigen Einhaltung des Rekonstitutionsverfahrens für alle leuprorelinhaltigen Depotarzneimittel hervorzuheben.

Stellungnahme der CMDh

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Gesamtschlussfolgerung

Im Ergebnis ist die CMDh der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis leuprorelinhaltiger Arzneimittel vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der oben genannten Bedingungen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt die CMDh die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von leuprorelinhaltigen Depotarzneimitteln.