

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη ενδείκνυνται για τον καρκίνο του προστάτη, τον καρκίνο του μαστού και παθήσεις που επηρεάζουν το γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα (π.χ. ενδομητρίωση, ινομυώματα της μήτρας) και την πρόωμη ήβη. Χορηγούνται υποδόρια ή ενδομυϊκά και διατίθενται υπό μορφή εμφυτευμάτων σε προγεμισμένη σύριγγα, ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμα (διάλυμα ή εναιώρημα) και ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Τα εν λόγω προϊόντα διαφέρουν ως προς την πολυπλοκότητα και τον αριθμό των σταδίων ανασύστασης και χορήγησης και ενέχουν κίνδυνο σφάλματος στη δοσολογία με αποτέλεσμα, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χορήγηση χαμηλότερης δόσης (υποδοσολογία) και, συνεπώς, ελλιπή αποτελεσματικότητα.

Η διαδικασία ανασύστασης του Eligard (από την Astellas) είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη, καθώς απαιτούνται πολλά στάδια για την προετοιμασία του προϊόντος, με αποτέλεσμα η πλειονότητα των αναφερθέντων περιστατικών σφαλμάτων δοσολογίας να αφορούν το συγκεκριμένο προϊόν. Με την πάροδο των ετών, έχουν εφαρμοσθεί διάφορα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου για το συγκεκριμένο προϊόν με σκοπό τον περιορισμό του κινδύνου σφαλμάτων δοσολογίας που ενδέχεται να οδηγήσουν σε ελλιπή αποτελεσματικότητα, μεταξύ των οποίων εκπαιδευτικό υλικό, άμεση κοινοποίηση στους επαγγελματίες υγείας το 2014 και το 2017, επιμόρφωση με εκπαιδευτική συσκευή, τροποποίηση του εμφύλου και προσθήκη νέας βελόνας ασφαλείας το 2019. Το 2014, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, η Astellas, δεσμεύθηκε να αναπτύξει καινούρια συσκευή για το Eligard, προκειμένου να διευκολύνει την ανασύσταση και τη χορήγηση και, κατά συνέπεια, να περιορίσει τον κίνδυνο σφαλμάτων δοσολογίας. Το 2018, η Astellas ανέφερε ότι η ανάπτυξη της εν λόγω συσκευής απέτυχε λόγω των μειζόνων αλλαγών στη σύνθεση του προϊόντος που απαιτούνται για την εν λόγω τροποποίηση. Όπως επισημάνθηκε, παρόλα τα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου που εφαρμόστηκαν, ο αριθμός των αναφορών σφαλμάτων δοσολογίας παραμένει υψηλός. Ως εκ τούτου, επιβάλλεται η λήψη κατάλληλων κανονιστικών μέτρων για τη μείωση του κινδύνου σφαλμάτων δοσολογίας μέσω μιας βελτιωμένης συσκευής χορήγησης.

Οι αναφορές σφαλμάτων δοσολογίας και τα συμβάματα που εγείρουν ανησυχία για το προϊόν δεν αφορούν μόνο το Eligard, αλλά και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη. Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά ενδεικτικά σφαλμάτων δοσολογίας για σκευάσματα μη παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη.

Κατά συνέπεια, στις 7 Ιουνίου 2019, η Γερμανία κίνησε τη διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την PRAC να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη και να εκδώσει σύσταση για το κατά πόσον οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν, καθώς και να διατυπώσει την επιστημονική της γνώμη σχετικά με τα σφάλματα δοσολογίας και τη σχετιζόμενη ελλιπή αποτελεσματικότητα.

Η PRAC εξέδωσε σύσταση στις 14 Μαΐου 2020, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CMDh σύμφωνα με το άρθρο 107ια της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Παρότι το όφελος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λευπρορελίνη στις εγκεκριμένες ενδείξεις είναι τεκμηριωμένο, είναι προφανές ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να υπονομευθεί εάν οι ασθενείς δεν λαμβάνουν την προτεινόμενη δόση. Επισημάνθηκαν ορισμένα σφάλματα δοσολογίας που οδήγησαν σε υποδοσολογία και, κατά συνέπεια, συσχετίστηκαν με ελλιπή αποτελεσματικότητα. Η αξιολόγηση των μετεγκριτικών δεδομένων ασφαλείας που σχετίζονται με

σφάλματα δοσολογίας κατέδειξε ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων για τις οποίες υπήρχαν πληροφορίες σχετικά με την ένδειξη, τα οικεία προϊόντα χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη. Δεδομένου ότι ο καρκίνος του προστάτη είναι μια απειλητική για τη ζωή νόσος, η υποβάθμιση της αποτελεσματικότητας λόγω σφάλματος δοσολογίας δεν είναι αποδεκτή.

Οι αναφορές περιστατικών σφαλμάτων δοσολογίας αξιολογήθηκαν για κάθε προϊόν παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχει λευπρορελίνη με βάση δεδομένα από τη βάση EudraVigilance, τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ και ορισμένα δεδομένα από τη βιβλιογραφία. Παρά τους περιορισμούς των αυθόρμητων αναφορών, τα δεδομένα κατέδειξαν ότι τα προϊόντα με πιο πολύπλοκα ή περισσότερα στάδια ανασύστασης κατά τη διαδικασία προετοιμασίας και χορήγησής τους έχουν περισσότερες πιθανότητες σφάλματος δοσολογίας. Η διαπίστωση αυτή συνάδει και με το γεγονός ότι ο υψηλότερος αριθμός αναφορών σφάλματος δοσολογίας παρατηρήθηκε με το Eligard, το οποίο είναι και το προϊόν με την πολύπλοκότερη διαδικασία ανασύστασης. Η αναλογία αναφορών για το Eligard ήταν περίπου 10πλάσια σε σύγκριση με την αναλογία αναφορών των σκευασμάτων διπλής προγεμισμένης σύριγγας της Takeda και των συνεργαζόμενων ΚΑΚ, για τα οποία χρειάζονται σημαντικά λιγότερα στάδια ανασύστασης (3 αναφορές/1000 ασθενείς-έτη έναντι 0,35 αναφορές/1000 ασθενείς-έτη, αντίστοιχα). Σε ό,τι αφορά το Lutrate Depot, ένα προϊόν με επίσης πολύπλοκη διαδικασία ανασύστασης, η αναλογία αναφορών ήταν 1,80 αναφορές/1000 ασθενείς-έτη. Η αναλογία αναφορών σφαλμάτων δοσολογίας των προϊόντων του ομίλου Novartis αντιστοιχεί σε 0,31/1000 ασθενείς-έτη, ενώ για τα υπόλοιπα εμφυτεύματα η αναλογία αναφορών είναι μηδενική.

Η υψηλότερη αναλογία αναφορών σφαλμάτων δοσολογίας με το Eligard θα μπορούσε να αποδοθεί εν μέρει στην αυξημένη ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας μετά τη διπλή αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς αυτούς και στην παροχή εκπαιδευτικού υλικού από την Astellas. Ωστόσο, μπορεί να διατυπωθεί ο ισχυρισμός ότι οι ίδιοι παράγοντες ενδέχεται να είχαν έμμεση επίπτωση και στα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη, προκαλώντας αύξηση στα ποσοστά αναφοράς τους.

Η Astellas, ως ΚΑΚ, έχει εφαρμόσει τα τελευταία χρόνια διάφορα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου σφάλματος δοσολογίας. Παρ' όλα αυτά, εξακολουθούν να αναφέρονται σφάλματα δοσολογίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα εν λόγω μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν είναι αρκούντως αποτελεσματικά. Ο ΚΑΚ δεν κατάφερε να αναπτύξει μια συσκευή με δύο προγεμισμένες σύριγγες, με μικρότερο αριθμό σταδίων και λιγότερο περίπλοκα στάδια ανασύστασης για την αντικατάσταση της υφιστάμενης συσκευής.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα των κινδύνων που συνδέονται με τα εν λόγω σφάλματα δοσολογίας, το γεγονός ότι τα εφαρμοσθέντα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου δεν έχουν περιορίσει επαρκώς τον συγκεκριμένο κίνδυνο και ότι για άλλα φαρμακευτικά προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη με τον ίδιο τύπο συσκευής (δύο θαλάμων) έχουν αναφερθεί λιγότερα περιστατικά σφαλμάτων δοσολογίας, η PRAC έκρινε ότι η ανάπτυξη μιας νέας συσκευής αποτελεί το πλέον αποτελεσματικό μέτρο ελαχιστοποίησης του κινδύνου σφαλμάτων δοσολογίας του Eligard και, ως εκ τούτου, της μείωσης του συνεπαγόμενου κινδύνου ελλιπούς αποτελεσματικότητας του εν λόγω προϊόντος. Συνεπώς, στις αντίστοιχες άδειες κυκλοφορίας πρέπει να συμπεριληφθεί ως όρος και να υποβληθούν οι συναφείς τροποποιήσεις στις οικείες εθνικές αρμόδιες αρχές έως τις 31 Οκτωβρίου 2021.

Στο μεσοδιάστημα, για την αύξηση της ευαισθητοποίησης των ιατρών όσον αφορά την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σφαλμάτων δοσολογίας κατά τη χρήση του Eligard, κρίνονται αναγκαία τα συνήθη μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου με τη μορφή επικαιροποίησης των πληροφοριών του προϊόντων. Οι επικαιροποιήσεις αυτές περιλαμβάνουν τροποποιήσεις στις παραγράφους 4.2 και 4.4 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με το ενδεχόμενο σφάλματος δοσολογίας κατά τη χρήση του προϊόντος και την επισήμανση ότι οι οδηγίες

ανασύστασης και χορήγησης πρέπει να τηρούνται αυστηρά. Σε περίπτωση υποψίας σφάλματος δοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται δεόντως.

Η πλειονότητα των σφαλμάτων δοσολογίας που σχετίζονται με το Lutrate Depot (της GP-Pharm και των συνεργαζόμενων ΚΑΚ) έδειξε ότι τα σφάλματα αυτά παρατηρούνται κατά τη διάρκεια ενός συγκεκριμένου σταδίου της διαδικασίας προετοιμασίας. Συνεπώς, η PRAC έκρινε ότι η παράγραφος 6.6 της ΠΧΠ πρέπει να αναθεωρηθεί προκειμένου να συμπεριληφθούν σαφέστερες οδηγίες ανασύστασης, η δε συσκευασία του προϊόντος πρέπει να τροποποιηθεί για να διευκολυνθεί η πρόσβαση των επαγγελματιών υγείας στις οδηγίες χρήσης και, παράλληλα, να υπογραμμιστεί η σημασία της ανάγνωσης των οδηγιών πριν από την ανασύσταση και τη χορήγηση. Η PRAC απεφάνθη ότι τα ισχύοντα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου σε συνδυασμό με τις προτεινόμενες τροποποιήσεις των πληροφοριών του προϊόντος επαρκούν για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σφαλμάτων δοσολογίας του συγκεκριμένου προϊόντος.

Η PRAC επισήμανε ότι σε περίπου 45% των περιστατικών που ανακτήθηκαν από τη βάση EV έλειπαν βασικά δεδομένα για τη διενέργεια λεπτομερούς ανάλυσης των γενεσιουργών αιτιών. Ως εκ τούτου, ζητήθηκε από όλους τους ΚΑΚ να παρακολουθούν κάθε αναφορά περιστατικού σφάλματος δοσολογίας σύμφωνα με τον οδηγό ορθής πρακτικής για την καταγραφή, κωδικοποίηση, αναφορά και αξιολόγηση των σφαλμάτων δοσολογίας (EMA/762563/2014). Η παρακολούθηση περιστατικών σφαλμάτων δοσολογίας πρέπει να θεωρείται μια πάγια διαδικασία φαρμακοεπαγρύπνησης μέσω της οποίας οι ΚΑΚ θα αντλούν συναφείς πληροφορίες που δεν περιλαμβάνονταν στην αρχική αναφορά.

Βάσει της εξέτασης όλων των διαθέσιμων δεδομένων, η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι «τα σφάλματα δοσολογίας που συνεπάγονται ελλιπή αποτελεσματικότητα» πρέπει να θεωρούνται σημαντικός διαπιστωμένος κίνδυνος για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη και πρέπει να συμπεριληφθούν στα υφιστάμενα σχέδια ελαχιστοποίησης κινδύνου. Οι δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης και τα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που εφαρμόζονται πρέπει να αναφέρονται στα αντίστοιχα ΣΔΚ. Τα φαρμακευτικά προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη για τα οποία δεν ισχύει κάποιο ΣΔΚ, δεν είναι απαραίτητο να εφαρμόσουν κάποιο σχέδιο, πρέπει όμως, στα ζητήματα ασφάλειας που εγείρουν ιδιαίτερη ανησυχία και χρήζουν παρακολούθησης μέσω των εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ), να συμπεριλάβουν τη διατύπωση «τα σφάλματα δοσολογίας συνεπάγονται ελλιπή αποτελεσματικότητα». Η συχνότητα υποβολής ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί σε 2 έτη από 5 που ισχύει επί του παρόντος.

Η ανάλυση των αναφορών σφαλμάτων δοσολογίας έδειξε ότι διάφορες κατηγορίες επαγγελματιών υγείας διέπραξαν σφάλματα, όπως γιατροί και νοσηλευτές, αλλά και ασθενείς. Δεδομένης της πολυπλοκότητας της διαδικασίας ανασύστασης των φαρμακευτικών προϊόντων παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη και προκειμένου να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα δοσολογίας που διαπράττονται από ασθενείς, όλοι οι ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσουν ότι ο χειρισμός, η προετοιμασία και η χορήγηση των φαρμακευτικών προϊόντων παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη πραγματοποιούνται αποκλειστικά από επαγγελματίες υγείας εξοικειωμένους με τις συγκεκριμένες διαδικασίες. Για τον λόγο αυτό, στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ και στην ενότητα 3 του φύλλου οδηγιών όλων των φαρμακευτικών προϊόντων παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη, πρέπει να προστεθεί ότι ο χειρισμός, η προετοιμασία και η χορήγηση του προϊόντος πρέπει να γίνονται αποκλειστικά από επαγγελματίες υγείας που είναι εξοικειωμένοι με τις συγκεκριμένες διαδικασίες. Συναφώς, πρέπει να διαγραφεί κάθε αναφορά στις πληροφορίες του προϊόντος σχετικά με την αυτοχορήγηση από τον ίδιο τον ασθενή.

Δεδομένου του υψηλότερου ποσοστού αναφοράς σφαλμάτων δοσολογίας που παρατηρήθηκαν μετά από την τελευταία αποστολή άμεσης κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας για το Eligard, θεωρείται ότι η επιστολή άμεσης κοινοποίησης προς αυτούς συνέβαλε στην ευαισθητοποίησή τους σχετικά με το ενδεχόμενο σφάλματος δοσολογίας. Συνεπώς, η PRAC συμφώνησε με την αποστολή άμεσης

κοινοποίησης προς τους επαγγελματίες υγείας για την υπογράμμιση της σημασίας της αυστηρής και προσεκτικής τήρησης της διαδικασίας ανασύστασης, για όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη.

Η θέση της CMDh

Αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Γενικό συμπέρασμα

Κατά συνέπεια, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος και των όρων που περιγράφονται παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα παρατεταμένης αποδέσμευσης που περιέχουν λευπρορελίνη.