

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Il metotressato è autorizzato nell'Unione europea dagli anni del 1960 ed è indicato nel trattamento del cancro come la leucemia linfoblastica acuta (LLA) e di varie condizioni infiammatorie, tra cui l'artrite reumatoide, l'artrite idiopatica giovanile, la psoriasi, e l'artrite psoriasica nonché come terapia complementare a risparmio di steroidi nel morbo di Crohn.

Ogni gruppo di indicazioni è associato a un regime di somministrazione diverso:

- per il trattamento del cancro, possono essere utilizzati vari regimi di somministrazione, compresa la dose giornaliera;
- per il trattamento di malattie autoimmuni, che richiedono una terapia immunosoppressiva quali l'artrite reumatoide, la psoriasi, il morbo di Crohn e altre malattie autoimmuni, viene prescritto sotto forma di singola dose bassa, una volta alla settimana.

I medicinali contenenti metotressato sono autorizzati in tutti gli Stati membri dell'UE e sono disponibili formulazioni orali, parenterali o entrambe le formulazioni farmaceutiche.

Sono stati segnalati casi gravi di sovradosaggio, a volte mortali, in pazienti che inavvertitamente hanno assunto il medicinale su base giornaliera anziché settimanale per le indicazioni che richiedono una somministrazione settimanale. Nonostante siano già state adottate ulteriori misure di mitigazione del rischio, le segnalazioni sono proseguite.

Il 22 marzo 2018 la Spagna ha pertanto presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare le cause alla radice e l'impatto del rischio di errori terapeutici sul rapporto rischi/benefici della formulazione orale del metotressato e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

Nella riunione plenaria dell'aprile 2018 il PRAC ha inoltre deciso di estendere il campo di applicazione anche alle formulazioni parenterali di metotressato, in considerazione di una serie di casi segnalati anche con queste formulazioni e del fatto che per un numero elevato di casi, segnalati come "regime di somministrazione errato" con metotressato, non erano state specificate la via di somministrazione e la forma farmaceutica.

In data 11 luglio 2019 il PRAC ha adottato una raccomandazione che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

I rischi associati a un utilizzo inappropriato del metotressato con somministrazione giornaliera invece che settimanale lo rendono uno dei più noti farmaci ad alto rischio soggetti a errori terapeutici. La revisione sistematica effettuata da Saedder e colleghi (2014)¹ ha rivelato che il 47 % di tutti gli errori terapeutici gravi è stato causato solo da sette classi di farmaci, con il metotressato in cima alla lista come percentuale di incidenti. Inoltre, dei 74 articoli che soddisfacevano i criteri di inclusione della revisione, 73 contenevano informazioni su una grave reazione avversa causata da un errore terapeutico correlato al metotressato (di cui all'Adverse Event Reporting System della FDA). Dall'inizio del 1996, all'Institute for Safe Medication Practices (ISMP) sono stati segnalati errori pericolosi o mortali con metotressato in forma orale a basse dosi e pubblicati in più di 50 delle sue newsletter, ma

¹ Saedder EA1, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M.: Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jun; 70(6): 637-45.

nonostante questo e numerose misure di attenuazione del rischio, il metotressato continua a essere soggetto a gravi errori terapeutici documentati (Grissinger, 2018²).

Nell'UE/nel SEE, nonostante le misure di attenuazione del rischio in atto, si verificano ancora casi di errori terapeutici. Al fine di valutare le cause principali e l'impatto del rischio di errori terapeutici dovuti a una somministrazione giornaliera involontaria anziché settimanale, il PRAC ha preso in considerazione l'analisi della segnalazione di casi relativi a un utilizzo giornaliero involontario invece che settimanale di medicinali contenenti metotressato, comprese le segnalazioni prive di eventi avversi, per il periodo compreso tra il 1° gennaio 2013 e il 31 marzo 2018 provenienti dalla banca dati EudraVigilance e dai dati forniti dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali contenenti metotressato, che comprendono analisi delle segnalazioni di casi di errore terapeutico provenienti dalle banche dati di farmacovigilanza delle ditte e dalla letteratura. Dai dati è emerso che, nonostante le misure di attenuazione del rischio in atto, continuano a essere segnalati casi gravi, potenzialmente letali e mortali di sovradosaggio a causa di errori terapeutici con medicinali contenenti metotressato. Mentre è stato segnalato principalmente l'utilizzo quotidiano invece di una volta alla settimana di metotressato con formulazioni farmaceutiche orali in indicazioni non oncologiche, prevalentemente artrite reumatoide e psoriasi, ci sono stati anche casi con l'utilizzo di formulazioni parenterali, così come molte segnalazioni che non specificavano la via di somministrazione.

Il PRAC ha condotto un'ampia valutazione dei casi post-immissione in commercio segnalati spontaneamente e, sebbene alcuni dati rilevanti potrebbero non essere stati forniti in tutti i casi post-immissione in commercio segnalati spontaneamente, l'analisi delle cause principali è stata ulteriormente corroborata dalla valutazione dei dati della letteratura, che ha fornito una descrizione più dettagliata dei casi di errore terapeutico con metotressato. Il feedback ricevuto dalle associazioni dei professionisti in campo sanitario ha inoltre fornito ulteriori informazioni sulle cause principali degli errori.

Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha osservato che il suddetto rischio di errori terapeutici può verificarsi in tutte le fasi del processo terapeutico, dalla prescrizione alla somministrazione. Sono state individuate diverse ragioni per il verificarsi di errori terapeutici. L'ambiguità dovuta al fatto che il medicinale è stato autorizzato in diverse indicazioni con diversi regimi posologici, la mancanza di avvertenze chiare e visibili riguardanti il regime posologico settimanale sulla confezione e l'uso di imballaggi sfusi sono state individuate come cause principali di errori terapeutici. La mancanza di conoscenza e di chiarezza sul regime posologico settimanale in alcune indicazioni è stato un elemento ricorrente che non ha riguardato solo i pazienti. Sono stati anche osservati il ricovero in ospedale e il trasferimento delle cure tra istituzioni e medici come causa principale per la scarsità o l'assenza di comunicazione tra paziente/medico, medico/medico, medico/infermiere. Sono stati segnalati anche errori di dispensazione. L'analisi della segnalazione di casi ha mostrato che la popolazione di pazienti anziani era più predisposta all'uso involontario giornaliero di metotressato, con più della metà delle segnalazioni di casi che riguardano la popolazione anziana (di età pari o superiore ai 65 anni). Sono stati inoltre identificati altri sottogruppi di pazienti a rischio, quali pazienti con memoria e funzioni cognitive compromesse, pazienti con compromissione della visione, pazienti che hanno difficoltà a seguire le istruzioni scritte, pazienti che dividono la dose settimanale di metotressato per via orale, pazienti con comorbidità e altre terapie concomitanti.

Nel contesto di questa revisione, il PRAC ha discusso, consultandosi con i pazienti e gli operatori sanitari, su come le misure di mitigazione del rischio già esistenti possano essere ulteriormente rafforzate e se sia necessario attuare ulteriori misure.

² Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. P T. 2018 Apr; 43(4): 191-248.

Al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari e i pazienti e ricordare loro il regime posologico settimanale necessario per il trattamento di alcune affezioni, è stato chiesto ai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dei medicinali contenenti metotressato per via orale con almeno un'indicazione che richiede una somministrazione settimanale, in esito alla PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/0000002014/201706), di introdurre un promemoria visivo sull'imballaggio esterno e primario per avvertire i pazienti di assumere il medicinale una volta alla settimana per quelle indicazioni che richiedono tale tipologia di somministrazione. È stato osservato che sono state adottate diverse formulazioni e stili di avvertenze, da informazioni molto piccole su un lato dell'imballaggio scritte in nero ad ampie informazioni con cornice rossa su diversi lati dell'imballaggio esterno, all'inclusione di un calendario o di uno spazio per contrassegnare il giorno di assunzione, nonché testi diversi per l'avvertenza. In considerazione di tali differenze, il PRAC ha raccomandato una maggiore coerenza nell'attuazione di questa misura, definendo avvertenze chiare, concise e inequivocabili per l'imballaggio esterno e interno dei suddetti medicinali. Inoltre, sebbene il numero di casi in cui sono stati segnalati errori terapeutici con formulazioni parenterali fosse inferiore a quello delle formulazioni orali, il rischio di errori terapeutici per assunzione e uso giornaliero anziché settimanale è considerato un problema generale per tutti i medicinali contenenti metotressato con almeno un'indicazione che richiede una somministrazione settimanale. Per questo motivo, il PRAC ha ritenuto che il promemoria visivo concordato per l'imballaggio esterno delle formulazioni orali di metotressato debba essere adottato anche sull'imballaggio esterno delle formulazioni parenterali con almeno un'indicazione che richiede una somministrazione settimanale della dose, e che l'avvertenza più breve concordata per l'imballaggio primario delle formulazioni orali debba essere adottata sull'imballaggio intermedio (ove applicabile) e su quello primario delle formulazioni parenterali. Analogamente, l'avvertenza inserita in un riquadro nel paragrafo 4.2 del RCP già concordata da aggiungere alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) delle formulazioni orali in esito alla PSUSA deve figurare anche nelle informazioni sul prodotto delle formulazioni parenterali di metotressato.

Gli errori terapeutici sono stati associati anche all'utilizzo di imballaggi sfusi. In particolare, è stato segnalato che gli imballaggi sfusi come flaconi o tubetti non consentono un monitoraggio, vale a dire un semplice conteggio, delle compresse rimanenti. In questo modo sia i pazienti sia coloro che li assistono difficilmente possono rendersi conto dell'errore. Inoltre, gli imballaggi sfusi sono soggetti al rischio di perdere le informazioni di avvertenza al momento del riconfezionamento, pratica comune, ad esempio, nei centri medici/ospedalieri. Per affrontare la questione, il PRAC ha raccomandato per tutte le formulazioni in compresse di metotressato che gli imballaggi sfusi, come flaconi o tubetti, siano sostituiti da blister. Tenendo conto del fatto che tale sostituzione può richiedere diverse modifiche tecniche e al fine di non compromettere la disponibilità di formulazioni di metotressato in alcuni Stati membri, il PRAC ha convenuto un periodo di attuazione fino a 4 anni dopo il completamento della procedura.

Per ridurre al minimo il rischio di errori di prescrizione dovuti alla mancata conoscenza da parte del prescrittore del regime posologico settimanale di metotressato per il trattamento di malattie autoimmuni, il PRAC era del parere che il metotressato debba essere prescritto esclusivamente da medici esperti nel suo uso e con una conoscenza completa dei rischi della terapia a base di metotressato. Di conseguenza, è stato raccomandato un aggiornamento delle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) di tutti i prodotti a base di metotressato con almeno un'indicazione che richieda un regime posologico settimanale. Inoltre, poiché la comprensione del regime posologico settimanale del metotressato è essenziale per evitare errori di somministrazione da parte dei pazienti o di chi li assiste e per l'osservanza di tale regime di trattamento speciale, è stato ritenuto necessario un aggiornamento delle informazioni sul prodotto riguardanti i prodotti a base di metotressato con almeno un'indicazione che richiede un regime posologico settimanale per avvertire gli operatori sanitari di limitarne l'uso orale a pazienti/chi li assiste in grado di rispettare il regime posologico settimanale.

La suddivisione della dose prescritta in assunzioni multiple è stata segnalata come fattore di rischio per errori terapeutici e non è stato possibile fornire alcuna prova concreta a sostegno dell'efficacia di questo regime o identificare gruppi di pazienti per i quali i benefici derivanti dalla suddivisione della dose sarebbero superiori al rischio di errori terapeutici. È stato inoltre osservato che le attuali linee guida europee non menzionano la possibilità di dividere la dose. Nel complesso, si è ritenuto che tale pratica possa generare più confusione e portare a un maggior numero di errori terapeutici e che quindi non debba essere raccomandata. Pertanto, qualsiasi riferimento alla divisione della dose nelle informazioni sul prodotto deve essere eliminato.

Al fine di sensibilizzare gli operatori sanitari al rischio di errori terapeutici e alle possibili conseguenze, si è ritenuto che per le formulazioni orali di metotressato debba essere elaborato o aggiornato, se già in uso, del materiale informativo rivolto agli operatori sanitari per informarli sul rischio di sovradosaggio mortale dovuto a errori terapeutici, compreso l'uso giornaliero invece che settimanale, per evidenziare la necessità di informare i pazienti e i parenti/chi li assiste sulla somministrazione settimanale della dose, e per fornire informazioni sull'importanza di compilare le prescrizioni con chiare istruzioni sulla somministrazione della dose una volta alla settimana, stabilendo un giorno di assunzione, e di non utilizzare abbreviazioni. Il materiale informativo deve anche includere un promemoria per il farmacista per assistere il paziente nella somministrazione involontaria giornaliera invece che settimanale.

Inoltre, il PRAC ha richiesto l'elaborazione di una scheda paziente da inserire all'interno o da attaccare all'imballaggio esterno. Questa scheda è stata considerata uno strumento necessario per ricordare ai pazienti di assumere il medicinale una sola volta alla settimana, informare sui gravi effetti avversi che possono essere mortali, sui sintomi di sovradosaggio e sulle misure da adottare in caso di insorgenza dei suddetti sintomi, e raccomandare ai pazienti di mostrare la scheda e avvisare gli operatori sanitari, che non conoscono il loro trattamento a base di metotressato, circa il loro regime posologico settimanale (ad es. al ricovero ospedaliero, cambio di cure). È necessario che il paziente annoti sulla scheda il giorno della settimana nel quale deve essere assunto il trattamento a base di metotressato.

Il rischio di errori terapeutici dovuti a una somministrazione giornaliera involontaria della dose anziché settimanale è un rischio importante identificato e tutti i medicinali contenenti metotressato per i quali sono necessarie ulteriori misure di mitigazione del rischio per affrontare questo rischio (ad esempio, sostituzione di flaconi/tubetti con blister, elaborazione di materiale informativo e scheda paziente), devono avere un piano di gestione del rischio (RMP) che elenchi tutte le attività di farmacovigilanza e le misure di mitigazione del rischio concordate.

Per acquisire ulteriori conoscenze sui motivi che determinano errori terapeutici e prevenirli adeguatamente, nonché a sostegno della valutazione dell'efficacia delle misure di mitigazione del rischio concordate, tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono invitati a realizzare e utilizzare un questionario di follow-up mirato, come convenuto dal PRAC, per tutti gli errori terapeutici segnalati con metotressato e che comportano un sovradosaggio.

È stata inoltre concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari, insieme a un programma di comunicazione, per informare gli operatori sanitari interessati in merito alle nuove raccomandazioni e alle misure di mitigazione del rischio concordate.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metotressato rimanga favorevole fatto salvo il rispetto delle condizioni concordate per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e delle misure aggiuntive di mitigazione dei rischi concordate.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali contenenti metotressato;
- il PRAC ha preso in considerazione l'insieme dei dati presentati per i medicinali contenenti metotressato per quanto riguarda l'importante rischio identificato di errori terapeutici quando il metotressato destinato ad un uso settimanale viene assunto per errore su base giornaliera, le cause principali di tale rischio e l'efficacia delle misure di mitigazione del rischio in atto, comprese le risposte presentate per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché i pareri dei pazienti e degli operatori sanitari;
- il PRAC ha esaminato le cause principali del summenzionato rischio di errori terapeutici e ha osservato che questi possono verificarsi in tutte le fasi del processo terapeutico;
- il PRAC ha osservato che continuano a essere segnalati casi gravi, potenzialmente letali e mortali di sovradosaggio a causa di errori terapeutici con medicinali contenenti metotressato e che le misure di mitigazione del rischio in atto non sono state sufficientemente efficaci da prevenire errori terapeutici, in particolare con le formulazioni orali di metotressato;
- il PRAC ha concluso che è necessario rafforzare ulteriormente le attuali misure di mitigazione dei rischi aggiungendo avvertenze nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) e promemoria visivi sull'imballaggio esterno, intermedio e primario dei medicinali contenenti metotressato con almeno un'indicazione che richiede una somministrazione settimanale della dose, per uso sia orale sia parenterale;
- inoltre, il PRAC ha anche raccomandato altre modifiche alle informazioni sul prodotto di tutti i medicinali contenenti metotressato, con almeno un'indicazione che richiede una somministrazione settimanale della dose, in modo da inserire che solo i medici esperti nell'uso di medicinali contenenti metotressato devono prescriberli e che gli operatori sanitari devono garantire che i pazienti o chi li assiste siano in grado di seguire il regime posologico settimanale. In aggiunta, non deve più essere raccomandato di suddividere la dose in assunzioni multiple;
- considerando il numero di somministrazioni giornaliere involontarie di formulazioni orali di metotressato, il PRAC ha concluso che per questi medicinali deve essere elaborato o aggiornato, se già in uso, del materiale informativo per gli operatori sanitari, in conformità degli elementi chiave concordati, nonché una scheda paziente da fornire insieme al medicinale, al fine di un'ulteriore sensibilizzazione. È stato inoltre convenuto che per tutte le formulazioni in compresse di metotressato, flaconi e tubetti attualmente utilizzati come imballaggio primario devono essere sostituiti da blister. Queste misure di mitigazione del rischio devono figurare in un piano di gestione del rischio;
- è stata inoltre concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari, insieme a un programma di comunicazione;
- il PRAC ha infine convenuto di utilizzare questionari di follow-up mirati per tutti i casi di errori terapeutici segnalati con il metotressato che comportano un sovradosaggio.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metotressato rimanga favorevole fatto salvo il rispetto delle condizioni concordate per il rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio e tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto e delle misure aggiuntive di mitigazione dei rischi concordate.

Il comitato, di conseguenza, ha raccomandato la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti metotressato.

Parere del CHMP

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti metotressato resti favorevole, fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto e alle condizioni.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti metotressato.