

## **Bijlage II**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

Methotrexaat is sinds de jaren 1960 in de Europese Unie goedgekeurd. Het is geïndiceerd voor de behandeling van vormen van kanker zoals acute lymfatische leukemie (ALL) en diverse ontstekingsaandoeningen, waaronder reumatoïde artritis, juveniele idiopathische artritis, psoriasis en artritis psoriatica en als steroïdebesparende aanvullende therapie bij de ziekte van Crohn.

Iedere groep indicaties heeft een ander toedieningsschema:

- voor de behandeling van kanker kunnen diverse toedieningsschema's worden gehanteerd, waaronder dagelijkse dosering;
- voor de behandeling van auto-immuunziekten waarvoor immunosuppressieve therapie nodig is, zoals reumatoïde artritis, psoriasis, de ziekte van Crohn en andere auto-immuunziekten, wordt het voorgeschreven als enkelvoudige lage dosis, eenmaal per week.

Middelen die methotrexaat bevatten zijn in alle EU-lidstaten goedgekeurd en er zijn ofwel orale of parenterale formuleringen ofwel zowel orale en parenterale formuleringen verkrijgbaar.

Ernstige gevallen van overdosering, soms met dodelijke afloop, zijn gemeld bij patiënten die het middel dagelijks toegediend kregen in plaats van wekelijks voor indicaties waarvoor een wekelijkse dosering vereist is. Ondanks reeds getroffen aanvullende risicobeperkende maatregelen werden er nog steeds meldingen ontvangen.

Spanje zette daarom op 22 maart 2018 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang, en verzocht het PRAC de onderliggende oorzaken en het effect van het risico op medicatiefouten op de baten-ricoverhouding van orale formuleringen van methotrexaat te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC is tijdens zijn plenaire vergadering van april 2018 verder overeengekomen om het toepassingsgebied uit te breiden tot parenterale formuleringen van methotrexaat met het oog op een aantal gemelde gevallen bij gebruik van deze formuleringen en vanwege het feit dat voor een groot aantal gevallen die werden gemeld als "onjuist toedieningsschema" bij gebruik van methotrexaat, de toedieningswijze en de farmaceutische vorm niet waren gespecificeerd.

Het PRAC stelde op 11 juli 2019 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Door de risico's in verband met verkeerd gebruik van methotrexaat, d.w.z. dagelijks in plaats van wekelijks, is methotrexaat een van de bekendste geneesmiddelen met een hoog risico op medicatiefouten. Uit een systematische beoordeling door Saedder en collega's (2014)<sup>1</sup> bleek dat 47% van alle ernstige medicatiefouten werd veroorzaakt door slechts zeven geneesmiddelenklassen, waarbij methotrexaat boven aan de lijst stond met het hoogste percentage incidenten. Verder bevatten 73 van de 74 artikelen die voldeden aan de inclusiecriteria van de beoordeling, informatie over een ernstige bijwerking die werd veroorzaakt door methotrexaat-gerelateerde medicatiefouten (gevonden in het Adverse Event Reporting System van de FDA). Sinds begin 1996 zijn schadelijke of fatale fouten met lage doses orale methotrexaat gemeld aan het Institute for Safe Medication Practices (ISMP) en gepubliceerd in meer dan vijftig nieuwsbrieven van het ISMP, maar desondanks en ondanks diverse

<sup>1</sup> 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.

risicobeperkende maatregelen is bij gebruik van methotrexaat nog steeds sprake van gedocumenteerde ernstige medicatiefouten (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

In de EU/EER komen, ondanks de bestaande risicobeperkende maatregelen, nog steeds gevallen van medicatiefouten voor. Om de onderliggende oorzaken en het effect van het risico op medicatiefouten als gevolg van onbedoelde dagelijkse in plaats van wekelijkse dosering te beoordelen, heeft het PRAC de analyses van meldingen van onbedoeld dagelijks gebruik van middelen die methotrexaat bevatten, waaronder meldingen zonder bijwerkingen, voor de periode van 1 januari 2013 tot en met 31 maart 2018, afkomstig van de EudraVigilance-databank en ontleend aan de gegevens die zijn verstrekt door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen van middelen die methotrexaat bevatten, waaronder analyses van de meldingen van medicatiefouten afkomstig van de databanken inzake geneesmiddelenbewaking van de bedrijven en uit de literatuur, in aanmerking genomen. Uit de gegevens bleek dat er ondanks de bestaande risicobeperkende maatregelen nog steeds ernstige, levensbedreigende en dodelijke gevallen van overdosering als gevolg van medicatiefouten met geneesmiddelen die methotrexaat bevatten, worden gemeld. Hoewel dagelijks in plaats van wekelijks gebruik van methotrexaat voornamelijk werd gemeld bij orale toedieningsvormen voor niet-oncologische indicaties, voornamelijk reumatoïde artritis en psoriasis, werden er ook gevallen gemeld bij het gebruik van parenterale formuleringen, evenals diverse gevallen waarbij de toedieningsweg niet werd gespecificeerd.

Het PRAC heeft een uitgebreide beoordeling van spontane meldingen na het in de handel brengen uitgevoerd en hoewel sommige relevante gegevens mogelijk niet in alle spontane meldingen na het in de handel brengen werden verstrekt, werd de analyse van de onderliggende oorzaken verder onderbouwd door de beoordeling van literatuurgegevens, die een uitgebreidere beschrijving van medicatiefouten met methotrexaat bevatten. De feedback van professionele zorgverleners verschaftte ook meer inzicht in de onderliggende oorzaken van fouten.

Op basis van de beschikbare gegevens merkte het PRAC op dat het bovengenoemde risico op medicatiefouten zich kan voordoen in alle stadia van het medicatieproces, van voorschrift tot toediening. Er zijn verschillende oorzaken van het optreden van medicatiefouten vastgesteld. De onduidelijkheid als gevolg van het feit dat het middel is goedgekeurd voor verschillende indicaties met verschillende doseringsschema's, het ontbreken van duidelijke en zichtbare waarschuwingen over het wekelijkse doseringsschema op de verpakking en het gebruik van bulkverpakkingen werden aangewezen als onderliggende oorzaken van medicatiefouten. Het gebrek aan kennis en duidelijkheid over het wekelijkse doseringsschema voor sommige indicaties was ook een terugkerend aspect, en niet alleen op patiëntniveau. Ziekenhuisopname en de overdracht van zorg tussen instellingen en artsen werd ook aangemerkt als een onderliggende oorzaak wegens slechte of ontbrekende communicatie tussen patiënt en arts, tussen artsen onderling en tussen arts en verpleegkundige. Er zijn ook fouten bij het verstrekken van het middel gemeld. Uit de analyses van de meldingen bleek dat bij de ouderenpopulatie eerder sprake was van onbedoeld dagelijks gebruik van methotrexaat; meer dan de helft van de gemelde gevallen had betrekking op oudere patiënten (65 jaar of ouder). Er werden ook andere subgroepen van patiënten aangewezen die een risico lopen, zoals patiënten met een verminderd geheugen en verminderde cognitieve functies, patiënten met een visuele handicap, patiënten die moeite hebben om schriftelijke instructies te volgen, patiënten die hun wekelijkse dosis orale methotrexaat opsplitten en patiënten met comorbiditeiten en comedatie.

In het kader van deze beoordeling heeft het PRAC in overleg met patiënten en professionele zorgverleners besproken hoe de reeds bestaande risicobeperkende maatregelen verder zouden kunnen worden versterkt en of er verdere maatregelen zouden moeten worden genomen.

---

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

Om het bewustzijn te vergroten en professionele zorgverleners en patiënten te herinneren aan het wekelijkse doseringsschema voor de behandeling van bepaalde aandoeningen, werd de houders van een handelsvergunning voor middelen die orale methotrexaat bevatten waarbij voor ten minste één indicatie een wekelijkse dosering vereist is, in het kader van de uitkomst van de PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), verzocht om voor de indicaties waarvoor een wekelijks toedieningsschema vereist is, een visuele herinnering op de buitenverpakking en de primaire verpakking te plaatsen om patiënten te waarschuwen dat ze het middel eenmaal per week dienen in te nemen. Opgemerkt werd dat er sprake is van veel verschillen in de formulering en vormgeving van waarschuwingen, variërend van informatie in heel kleine zwarte letters op één zijkant van de verpakking tot groot afgedrukte tekst in rode letters op verschillende zijden van de buitenverpakking, toevoeging van een kalender of ruimte om de dag van inname te markeren alsook verschillende bewoordingen van de waarschuwing. Gezien de verschillen adviseerde het PRAC om bij de uitvoering van deze maatregel de consistentie te vergroten door duidelijke, beknopte en eenduidige waarschuwingen op de buiten- en binnenverpakking van deze middelen op te nemen. Hoewel het aantal meldingen van medicatiefouten met parenterale toepassingen kleiner was dan dat van orale formuleringen, wordt het risico op medicatiefouten bij dagelijks(e) in plaats van wekelijks(e) inname/gebruik bovendien beschouwd als een algemeen probleem voor alle middelen die methotrexaat bevatten waarbij voor ten minste één indicatie een wekelijkse dosering vereist is. Om die reden was het PRAC van mening dat de visuele herinnering die is overeengekomen voor de buitenverpakking van de orale formuleringen van methotrexaat, ook moet worden toegepast op de buitenverpakking van de parenterale formuleringen van methotrexaat waarbij voor ten minste één indicatie een wekelijkse dosering vereist is, en dat de kortere waarschuwing die voor de primaire verpakking van de orale formuleringen is overeengekomen, ook moet worden toegepast op de tussenverpakking (indien van toepassing) en de primaire verpakking van de parenterale formuleringen. Evenzo moet de omkaderde waarschuwing in rubriek 4.2 van de SPC die in het kader van de PSUSA-uitkomst reeds is overeengekomen voor de productinformatie van de orale formuleringen, ook worden opgenomen in de productinformatie van parenterale formuleringen van methotrexaat.

Medicatiefouten werden ook in verband gebracht met het gebruik van bulkverpakkingen. Er werd met name gemeld dat bij bulkverpakkingen zoals flesjes of buisjes niet kan worden bijgehouden hoeveel tabletten er resteren omdat de inhoud niet op eenvoudige wijze kan worden geteld, waardoor het voor patiënten en zorgverleners moeilijk is om de fout op te merken. Bovendien bestaat bij bulkverpakkingen het risico dat waarschuwende informatie verloren gaat wanneer het middel wordt herverpakt, wat gebruikelijk is in bijvoorbeeld medische centra/ziekenhuizen. Met het oog op dit probleem adviseerde het PRAC dat voor alle tabletformuleringen van methotrexaat, bulkverpakkingen zoals flesjes of buisjes moeten worden vervangen door blisterverpakkingen. Rekening houdend met het feit dat voor een dergelijke vervanging mogelijk een aantal technische wijzigingen noodzakelijk is en om de beschikbaarheid van formuleringen van methotrexaat in sommige lidstaten niet in gevaar te brengen, heeft het PRAC ingestemd met een uitvoeringstermijn van maximaal vier jaar na afronding van deze procedure.

Om het risico op voorschrijffouten door een gebrek aan kennis bij de voorschrijver van het wekelijkse doseringsschema van methotrexaat voor de behandeling van auto-immuunziekten tot een minimum te beperken, was het PRAC van mening dat methotrexaat alleen mag worden voorgeschreven door artsen met ervaring in het gebruik van methotrexaat die volledig op de hoogte zijn van de risico's van de behandeling met methotrexaat. Dienovereenkomstig werd een bijgewerkte versie van de productinformatie aanbevolen van alle middelen die methotrexaat bevatten waarbij voor ten minste één indicatie een wekelijks doseringsschema vereist is. Aangezien begrip van het wekelijkse doseringsschema van methotrexaat van cruciaal belang is om doseringsfouten door de patiënten of hun verzorgers te voorkomen en om ervoor te zorgen dat dit bijzondere toedieningsschema wordt nageleefd, werd het daarnaast noodzakelijk geacht om de productinformatie van middelen die

methotrexaat bevatten waarbij voor ten minste één indicatie een wekelijks doseringsschema vereist is, bij te werken door toevoeging van een waarschuwing waarmee professionele zorgverleners erop wordt gewezen dat het gebruik van methotrexaat voor oraal gebruik moet worden beperkt tot patiënten/verzorgers die in staat zijn om het wekelijkse doseringsschema te volgen.

De verdeling van de voorgeschreven dosis over meerdere toedieningsmomenten werd gemeld als een risicofactor voor medicatiefouten en er kon geen robuust bewijs worden overgelegd om de effectiviteit van dit doseringsschema te ondersteunen of om patiëntengroepen aan te wijzen waarvoor de voordelen van het verdelen van de dosis zouden opwegen tegen het risico op medicatiefouten. Er werd ook opgemerkt dat de mogelijkheid om de dosis te verdelen niet wordt genoemd in de huidige Europese richtsnoeren. Over het geheel genomen werd geoordeeld dat een dergelijke praktijk meer verwarring kan genereren en tot meer medicatiefouten kan leiden en daarom niet mag worden aanbevolen. Elke verwijzing naar verdeling van de dosis in de productinformatie moet daarom worden geschrapt.

Om het bewustzijn van het risico op medicatiefouten en de mogelijke gevolgen ervan onder professionele zorgverleners te vergroten, werd geoordeeld dat voor orale formuleringen van methotrexaat voorlichtingsmateriaal voor professionele zorgverleners moet worden ontwikkeld of, indien dit reeds beschikbaar is, geactualiseerd om hen te informeren over het potentiële risico op fatale overdosering als gevolg van medicatiefouten, waaronder dagelijks in plaats van wekelijks gebruik, te benadrukken dat patiënten en familieleden/verzorgers moeten worden geïnformeerd over de wekelijkse dosering en informatie te verstrekken over het belang van het invullen van voorschriften met duidelijke instructies over de wekelijkse dosering, waarbij de dag van inname wordt genoemd en geen afkortingen worden gebruikt. Het voorlichtingsmateriaal moet ook een herinnering voor de apotheker bevatten om de patiënt te waarschuwen voor onbedoelde dagelijkse in plaats van wekelijkse toediening.

Daarnaast verzocht het PRAC om de ontwikkeling van een patiëntenkaart die in de buitenverpakking moet worden toegevoegd of daaraan moet worden bevestigd. Deze kaart werd beschouwd als een noodzakelijk instrument om patiënten eraan te herinneren dat ze het middel slechts eenmaal per week mogen innemen, hen te informeren over ernstige bijwerkingen die dodelijk kunnen zijn, de symptomen van overdosering en te nemen stappen indien zich symptomen voordoen, en patiënten aan te raden de kaart te tonen en professionele zorgverleners die niet bekend zijn met hun behandeling met methotrexaat, te wijzen op het wekelijkse doseringsschema (bijvoorbeeld bij ziekenhuisopname of verandering van zorg). De dag waarop de methotrexaat moet worden toegediend, dient door de patiënt op de kaart te worden genoteerd.

Het risico op medicatiefouten als gevolg van onbedoelde dagelijkse in plaats van wekelijkse toediening, is een belangrijk vastgesteld risico en voor alle middelen die methotrexaat bevatten waarvoor in verband met dit risico aanvullende risicobeperkende maatregelen nodig zijn (d.w.z. vervanging van flesjes/buisjes door blisterverpakkingen, implementatie van voorlichtingsmateriaal en een patiëntenkaart), moet een risicobeheerplan (RMP) worden opgesteld waarin alle activiteiten op het gebied van geneesmiddelenbewaking en overeengekomen risicobeperkende maatregelen worden vermeld.

Om meer kennis over de oorzaken van medicatiefouten te verwerven en deze op afdoende wijze te voorkomen, alsook ter ondersteuning van de meting van de effectiviteit van de overeengekomen risicobeperkende maatregelen, wordt alle vergunninghouders verzocht om voor alle medicatiefouten die voor methotrexaat zijn gemeld en die tot overdosering leiden een gerichte follow-up-vragenlijst, zoals die door het PRAC is overeengekomen, in te voeren en te gebruiken.

Er werd ook overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners ('direct healthcare professional communication') en een voorlichtingsplan, om relevante professionele

zorgverleners te informeren over de nieuwe aanbevelingen en overeengekomen risicobeperkende maatregelen.

In het licht van het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die methotrexaat bevatten gunstig blijft, mits aan de overeengekomen voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen wordt voldaan, en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en andere risicobeperkende maatregelen.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende hetgeen volgt:

- het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen die methotrexaat bevatten in aanmerking genomen;
- het PRAC heeft het geheel aan overgelegde gegevens voor geneesmiddelen die methotrexaat bevatten in het kader van het belangrijke vastgestelde risico op medicatiefouten wanneer methotrexaat bedoeld voor wekelijkse toediening onbedoeld dagelijks wordt toegediend, de onderliggende oorzaken van dit risico en de effectiviteit van de bestaande risicobeperkende maatregelen in aanmerking genomen. Deze gegevens omvatten ook de schriftelijke antwoorden van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen en de opvattingen van patiënten en professionele zorgverleners;
- het PRAC onderzocht de onderliggende oorzaken van het bovengenoemde risico op medicatiefouten en merkte op dat deze in alle stadia van het medicatieproces kunnen optreden;
- het PRAC merkte op dat er nog steeds ernstige, levensbedreigende en dodelijke gevallen van overdosering als gevolg van medicatiefouten met geneesmiddelen die methotrexaat bevatten worden gemeld en dat de bestaande risicobeperkende maatregelen niet effectief genoeg zijn om medicatiefouten te voorkomen, met name voor de orale formuleringen van methotrexaat;
- het PRAC concludeerde dat de huidige risicobeperkende maatregelen verder moeten worden versterkt door in de productinformatie van geneesmiddelen die methotrexaat bevatten, zowel voor oraal als voor parenteraal gebruik, waarbij voor ten minste één indicatie een wekelijkse dosering vereist is, waarschuwingen op te nemen en op de buitenverpakking, tussenverpakking en primaire verpakking van deze middelen visuele herinneringen te plaatsen;
- daarnaast heeft het PRAC ook geadviseerd om aan de productinformatie van alle middelen die methotrexaat bevatten waarbij voor ten minste één indicatie een wekelijkse dosering vereist is, toe te voegen dat deze middelen alleen mogen worden voorgeschreven door artsen met ervaring in het gebruik van geneesmiddelen die methotrexaat bevatten, en dat professionele zorgverleners ervoor moeten zorgen dat patiënten of hun verzorgers in staat zijn om het wekelijkse doseringsschema te volgen. Bovendien mag het verdelen van de dosis over meerdere toedieningsmomenten niet meer worden aanbevolen;
- gezien het aantal gemelde gevallen van onbedoelde dagelijkse toediening van orale formuleringen van methotrexaat, concludeerde het PRAC dat voor deze middelen voorlichtingsmateriaal voor professionele zorgverleners moet worden ontwikkeld of, indien dit reeds beschikbaar is, geactualiseerd, overeenkomstig de overeengekomen hoofdelementen, alsook een patiëntenkaart die samen met het geneesmiddel moet worden verstrekt, om het bewustzijn verder te vergroten. Er werd ook overeengekomen dat voor alle tabletformuleringen

van methotrexaat flesjes en buisjes die momenteel worden gebruikt als primaire verpakking, moeten worden vervangen door blisterverpakkingen. Deze risicobeperkende maatregelen moeten worden opgenomen in een risicobeheerplan;

- er werd ook overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners en een voorlichtingsplan;
- het PRAC stemde uiteindelijk in met het gebruik van gerichte follow-upvragenlijsten voor alle gevallen van medicatiefouten die bij gebruik van methotrexaat worden gemeld en die tot overdosering leiden.

In het licht van het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die methotrexaat bevatten gunstig blijft, mits aan de overeengekomen voorwaarden voor de vergunningen voor het in de handel brengen wordt voldaan, en rekening houdend met de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie en andere risicobeperkende maatregelen.

Het CHMP beveelt derhalve de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen die methotrexaat bevatten aan.

### **Het advies van het CHMP**

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Het CHMP is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die methotrexaat bevatten, gunstig blijft, mits de wijzigingen in de productinformatie en de hierboven beschreven voorwaarden worden opgenomen.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen voor geneesmiddelen die methotrexaat bevatten.