

Załącznik II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Metotreksat jest dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej od lat 60-tych XX wieku. Jest wskazany do stosowania w leczeniu takich nowotworów, jak ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL), oraz różnych schorzeń o podłożu zapalnym, w tym reumatoidalnego zapalenia stawów, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, łuszczycy i łuszczycowego zapalenia stawów, a także w leczeniu pomocniczym choroby Leśniowskiego-Crohna pozwalającym zmniejszyć zapotrzebowanie na steroidy.

Schemat podawania jest inny w każdej grupie wskazań:

- w leczeniu nowotworów złośliwych można stosować różne schematy podawania, włącznie z dawkowaniem raz na dobę;
- w leczeniu chorób autoimmunologicznych, w których wymagana jest terapia immunosupresyjna, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, łuszczycy, choroba Leśniowskiego-Crohna i inne choroby autoimmunologiczne, zaleca się podawanie raz w tygodniu w pojedynczej niskiej dawce.

Produkty zawierające metotreksat są dopuszczone do obrotu we wszystkich państwach członkowskich UE i dostępne są preparaty podawane doustnie lub pozajelitowo, albo obie postaci farmaceutyczne.

Zgłaszano ciężkie, czasami śmiertelne przypadki przedawkowania u pacjentów, którym przez nieuwagę podawano produkt codziennie, a nie co tydzień, w przypadku wskazań wymagających dawkowania raz w tygodniu. Pomimo wdrożonych już dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, nadal nadsyłane są zgłoszenia.

W związku z tym w dniu 22 marca 2018 r. Hiszpania wszczęła procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, i zwróciła się do PRAC z wnioskiem o ocenę przyczyn źródłowych i wpływu ryzyka wystąpienia błędów w stosowaniu leku na stosunek korzyści do ryzyka dla metotreksatu w postaci doustnej oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane lub unieważnione.

Na posiedzeniu plenarnym w kwietniu 2018 r. PRAC zgodził się dodatkowo rozszerzyć zakres oceny i uwzględnić również postaci użytkowe metotreksatu podawane pozajelitowo z uwagi na liczne zgłoszone przypadki związane ze stosowaniem tych postaci użytkowych oraz ze względu na fakt, że w dużej liczbie przypadków zgłoszonych jako „nieprawidłowy schemat dawkowania” nie określono drogi podania ani postaci farmaceutycznej metotreksatu.

W dniu 11 lipca 2019 r. Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Z powodu ryzyka związanego z nieprawidłowym stosowaniem metotreksatu raz na dobę zamiast raz w tygodniu, metotreksat jest jednym z najbardziej znanych leków wysokiego ryzyka narażonych na wystąpienie błędu w stosowaniu leku. W wyniku przeglądu systematycznego dokonanego przez Saeddera i współpracowników (2014)¹ ujawniono, że 47% wszystkich poważnych błędów w stosowaniu leku było spowodowanych przez leki należące do zaledwie siedmiu klas farmakoterapeutycznych, przy czym ze względu na odsetek incydentów na pierwszym miejscu tej listy znajduje się metotreksat.

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.

Ponadto 73 spośród 74 artykułów spełniających kryteria włączenia do tego przeglądu zawierały informacje o ciężkich działaniach niepożądanych spowodowanych przez błędy w stosowaniu leku związane z metotreksatem (wyszukane w „Systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych” FDA). Od początku 1996 r. szkodliwe lub śmiertelne błędy związane ze stosowaniem metotreksatu podawanego doustnie w niskiej dawce zgłaszane są do Instytutu Bezpiecznych Praktyk Medycznych (ang. Institute for Safe Medication Practices, ISMP) i zostały opublikowane w ponad 50 biuletynach Instytutu, ale pomimo tego i wielu środków mających na celu zminimalizowanie ryzyka metotreksat nadal stanowi przedmiot udokumentowanych poważnych błędów w stosowaniu leku (Grissinger, 2018²).

Mimo wdrożonych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka w UE/EOG wciąż zdarzają się przypadki błędów w stosowaniu leku. Aby ocenić przyczyny źródłowe oraz wpływ ryzyka wystąpienia błędów w stosowaniu leku spowodowanych nieumyślnym dawkowaniem raz na dobę zamiast raz w tygodniu, PRAC rozważył przeprowadzenie analiz opisów przypadków nieumyślnego stosowania produktów zawierających metotreksat raz na dobę zamiast raz w tygodniu, włącznie ze zgłoszeniami bez zdarzeń niepożądanych, zarejestrowanych w bazie danych EudraVigilance w okresie od 1 stycznia 2013 r. do 31 marca 2018 r., a także danych przekazanych przez podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów zawierających metotreksat, w których uwzględniono analizy opisów przypadków dotyczących błędów w stosowaniu leku pochodzące z baz danych prowadzonych przez firmy w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych i z piśmiennictwa. Dane te pokazują, że pomimo wdrożenia działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka nadal zgłaszane są przypadki zagrażającego życiu lub śmiertelnego przedawkowania produktów leczniczych zawierających metotreksat w wyniku błędów w stosowaniu leku. Chociaż zgłaszane przypadki stosowania metotreksatu raz na dobę zamiast raz w tygodniu dotyczyły głównie postaci farmaceutycznych podawanych doustnie we wskazaniach pozaonkologicznych (przeważnie w reumatoidalnym zapaleniu stawów i łuszczycy), zdarzały się również przypadki dotyczące preparatów podawanych pozajelitowo, a także wiele zgłoszeń, w których nie określono drogi podania.

PRAC przeprowadził kompleksową ocenę przypadków zgłoszonych spontanicznie w okresie po wprowadzeniu produktów do obrotu i chociaż nie zawsze zawierały one pewnych istotnych danych, wyniki analizy przyczyn źródłowych dodatkowo potwierdziła ocena danych z piśmiennictwa z dokładniejszym opisem przypadków błędów w stosowaniu metotreksatu. Informacje zwrotne otrzymane od organizacji zrzeszających pracowników służby zdrowia również dostarczyły dodatkowych spostrzeżeń dotyczących przyczyn źródłowych tych błędów.

Opierając się na dostępnych danych, PRAC zauważył, że wspomniane wyżej ryzyko błędów w stosowaniu leku może się zdarzyć na wszystkich etapach procesu leczenia farmakologicznego od wypisania recepty podanie leku. Zidentyfikowano różne przyczyny występowania błędów w stosowaniu leku. Jako przyczyny źródłowe błędów w stosowaniu leku zidentyfikowano niejasność wynikającą z dopuszczenia produktu do obrotu w różnych wskazaniach z różnymi schematami dawkowania oraz brak wyraźnych, widocznych ostrzeżeń na opakowaniu informujących o dawkowaniu raz w tygodniu i stosowanie opakowań zbiorczych. Powtarzającą się kwestią był również brak znajomości i przejrzystości schematu dawkowania raz w tygodniu w niektórych wskazaniach, a problem ten nie dotyczył wyłącznie pacjentów. Jako przyczynę źródłową odnotowano także przyjęcie pacjenta do szpitala oraz przekazywanie opieki nad nim między placówkami i lekarzami ze względu na brak komunikacji między pacjentem a lekarzem, lekarzem a lekarzem i lekarzem a pielęgniarką. Zgłaszano również przypadki błędnego wydania leku. Analizy opisów przypadków wykazały, że pacjenci w podeszłym wieku mieli większą skłonność do nieumyślnego stosowania metotreksatu raz na dobę, przy

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.

czym zgłoszenia dotyczyły osób w podeszłym wieku (co najmniej 65 lat) w ponad połowie przypadków. Jako zagrożone zidentyfikowano także inne podgrupy pacjentów, takie jak pacjenci z zaburzeniami pamięci i pogorszeniem funkcji poznawczych, pacjenci z zaburzeniami wzroku, pacjenci mający problemy z przestrzeganiem zaleceń podanych na piśmie, pacjenci dzielący swoją tygodniową doustną dawkę metotreksatu oraz pacjenci z chorobami współistniejącymi i przyjmujący jednocześnie inne leki.

W kontekście wyników tego przeglądu PRAC omówił w porozumieniu z pacjentami i pracownikami służby zdrowia możliwość dodatkowego wzmocnienia wdrożonych już działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka i ewentualną konieczność wprowadzenia dodatkowych środków.

Aby zwiększyć świadomość pracowników służby zdrowia i pacjentów oraz przypomnieć im o schemacie dawkowania raz w tygodniu wymaganym w leczeniu pewnych schorzeń, w wyniku wspólnej oceny okresowych raportów o bezpieczeństwie PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706) poproszono podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenia na dopuszczenie do obrotu podawanych doustnie produktów zawierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym dawkowania raz w tygodniu o wprowadzenie na opakowaniu zewnętrznym i bezpośrednim przypomnienia wizualnego ostrzegającego pacjentów o konieczności przyjmowania produktu raz w tygodniu we wskazaniach, w których jest to wymagane. Zwrócono uwagę na to, że wprowadzono wiele różnych sformułowań i formatów ostrzeżeń, od bardzo małej informacji wydrukowanej czarną czcionką na jednej stronie opakowania po duże informacje w ramkach drukowane czerwoną czcionką na kilku stronach opakowania zewnętrznego, uwzględnienie kalendarza lub miejsca służącego do zaznaczania dnia przyjęcia dawki, a także różne teksty ostrzeżeń. Z uwagi na te różnice PRAC zalecił zwiększenie spójności w implementacji tych środków poprzez określenie wyraźnych, zwięzłych i jednoznacznych ostrzeżeń zamieszczanych na zewnętrznych i wewnętrznych opakowaniach tych produktów. Ponadto chociaż liczba zgłoszonych przypadków błędów w stosowaniu preparatów podawanych pozajelitowo była mniejsza w porównaniu z preparatami doustnymi, ryzyko błędu medycznego w postaci przyjmowania/stosowania raz na dobę zamiast raz w tygodniu uważa się za problem ogólny dla wszystkich produktów zawierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym dawkowania raz w tygodniu. Z tego powodu PRAC uznał, że przypomnienie wizualne uzgodnione dla opakowań zewnętrznych doustnych preparatów metotreksatu należy również wprowadzić na opakowaniach zewnętrznych preparatów podawanych pozajelitowo z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym dawkowania raz w tygodniu i że skrócone ostrzeżenie uzgodnione dla opakowań bezpośrednich preparatów doustnych należy również wprowadzić na opakowaniach pośrednich (w stosownych przypadkach) oraz bezpośrednich preparatów podawanych pozajelitowo. Analogicznie, ostrzeżenie w ramce w punkcie 4.2 ChPL, którego dodanie do druków informacyjnych preparatów doustnych uzgodniono wcześniej w wyniku PSUSA, należy także uwzględnić w drukach informacyjnych preparatów metotreksatu podawanych pozajelitowo.

Błędy w stosowaniu leku miały również związek ze stosowaniem opakowań zbiorczych. Zgłoszono zwłaszcza, że opakowania zbiorcze, takie jak butelki lub tuby, nie umożliwiają monitorowania (tj. łatwego zliczania) pozostałych w opakowaniu tabletek, utrudniając zauważenie błędu zarówno pacjentom, jak i opiekunom. Ponadto opakowania zbiorcze stwarzają ryzyko utraty informacji ostrzegawczych w chwili przepakowania zawartości, co jest powszechną praktyką np. w ośrodkach medycznych/szpitalach. Aby wyeliminować ten problem, PRAC zalecił zastąpienie blistrami opakowań zbiorczych, takich jak butelki lub tuby, wszystkich preparatów metotreksatu w tabletkach. Licząc się z tym, że taka zamiana opakowań może wymagać kilku zmian technicznych, a także aby nie zmniejszyć dostępności preparatów metotreksatu w niektórych państwach członkowskich, PRAC zgodził się na okres implementacji trwający maksymalnie 4 lata po doprowadzeniu do końca tej procedury.

Aby zminimalizować ryzyko błędów w ordynacji spowodowanych brakiem znajomości przez osobę ordynującą schematu dawkowania metotreksatu raz w tygodniu w leczeniu chorób autoimmunologicznych, PRAC uznał że metotreksat powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarzy

mających specjalistyczną wiedzę na temat stosowania metotreksatu i w pełni znających ryzyko związane z leczeniem metotreksatem. W związku z tym zalecono odpowiednią aktualizację druków informacyjnych dla wszystkich produktów zawierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym schematu dawkowania raz w tygodniu. Ponadto, jako że znajomość schematu dawkowania metotreksatu raz w tygodniu jest warunkiem niezbędnym do uniknięcia błędów dawkowania przez pacjentów lub ich opiekunów i do przestrzegania tego szczególnego schematu leczenia, za konieczną uznano aktualizację druków informacyjnych dla produktów zawierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym dawkowania raz na dobę, aby zwrócić uwagę pracownikom służby zdrowia na konieczność ograniczenia stosowania metotreksatu podawanego doustnie do pacjentów/opiekunów, którzy są w stanie przestrzegać schematu dawkowania raz w tygodniu.

Jako czynnik ryzyka błędu w stosowaniu leku zgłaszano dzielenie przepisanej dawki na wiele porcji, ale nie można przedstawić solidnych dowodów potwierdzających skuteczność tego schematu dawkowania ani określić grup pacjentów, w przypadku których korzyści wynikające z podziału dawki przeważałyby nad ryzykiem wystąpienia błędu w stosowaniu leku. Zauważono także, że w aktualnych wytycznych europejskich nie wspomina się o możliwości podziału dawki. W sumie uznano, że takie postępowanie może wprowadzić więcej zamieszania i przyczynić się do większej liczby błędów w stosowaniu leku, dlatego nie powinno być zalecane. W związku z tym należy usunąć wszelkie odnośniki dotyczące dzielenia dawki w drukach informacyjnych.

Uznano, że aby zwiększyć wśród przedstawicieli służby zdrowia świadomość ryzyka wystąpienia błędów w stosowaniu leku i ich potencjalnych konsekwencji, należy opracować materiały szkoleniowe dotyczące doustnych preparatów metotreksatu przeznaczone dla przedstawicieli służby zdrowia lub zaktualizować je, jeśli zostały już wprowadzone, w celu poinformowania o możliwości przedawkowania ze skutkiem śmiertelnym w wyniku błędu w stosowaniu leku (w tym także stosowania raz na dobę zamiast raz w tygodniu), zaznaczenia konieczności powiadomienia pacjentów i ich krewnych/opiekunów o dawkowaniu raz w tygodniu oraz przekazania informacji o tym, jak ważne jest podanie na receptę wyraźnych instrukcji dawkowania raz w tygodniu i określonego dnia przyjmowania leku bez używania skrótów. Materiały szkoleniowe powinny także zawierać przypomnienie dla farmaceuty o konieczności udzielenia pacjentowi porad dotyczących nieumyślnego dawkowania raz na dobę zamiast raz w tygodniu.

Ponadto PRAC zażądał opracowania karty pacjenta, która miałaby być umieszczana w opakowaniu zewnętrznym lub do niego dołączana. Tę kartę uznano za niezbędne narzędzie przypominające pacjentom o konieczności przyjmowania produktu tylko raz w tygodniu, informujące o ciężkich działaniach niepożądanych, które mogą mieć skutek śmiertelny, objawach przedawkowania i krokach, jakie należy podjąć w razie wystąpienia tych objawów oraz zalecające pacjentom pokazywanie karty i powiadamianie wszystkich pracowników służby zdrowia niezaznajomionych ze stosowanym przez nich leczeniem metotreksatem o schemacie dawkowania raz w tygodniu (np. w przypadku przyjęcia do szpitala, zmiany opieki). Pacjent powinien zapisać na tej karcie dzień tygodnia, w którym należy przyjąć metotreksat.

Ryzyko wystąpienia błędów w stosowaniu leku spowodowanych nieumyślnym dawkowaniem raz na dobę zamiast raz w tygodniu to istotne zidentyfikowane ryzyko i w przypadku wszystkich produktów zawierających metotreksat wymagających dodatkowych działań mających na celu zminimalizowanie tego ryzyka w celu jego eliminacji (tj. zastąpienia blistrami butelek/tub, wprowadzenie materiałów szkoleniowych i karty pacjenta) należy wdrożyć plan zarządzania ryzykiem (RMP) wymieniający wszystkie działania podejmowane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego oraz ustalone działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka.

Aby dowiedzieć się więcej o przyczynach błędów w stosowaniu leku i odpowiednio im zapobiegać, a także ułatwić ocenę skuteczności tych ustalonych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, wszystkie podmioty odpowiedzialne poproszono o wprowadzenie i używanie celowanych ankiet kontrolnych, zgodnie z ustaleniami PRAC, w przypadku wszystkich błędów w stosowaniu leku zgłoszonych w związku ze stosowaniem metotreksatu i skutkujących przedawkowaniem.

Uzgodniono także bezpośredni przekaz skierowany do pracowników służby zdrowia wraz ze strategią komunikacji w celu powiadomienia stosownych pracowników służby zdrowia o nowych zaleceniach i ustalonych działaniach mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

W związku z powyższym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających metotreksat pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionych warunków dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz uwzględnienia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i innych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

Powody zalecenia PRAC

a także mając na uwadze, co następuje,

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla produktów leczniczych zawierających metotreksat;
- PRAC rozważył całość przedstawionych danych dotyczących produktów zawierających metotreksat pod kątem istotnego zidentyfikowanego ryzyka błędów w stosowaniu leku w przypadku przyjmowania przez pomyłkę raz na dobę metotreksatu przeznaczonego do stosowania raz w tygodniu, przyczyn źródłowych tego ryzyka oraz skuteczności wdrożonych działań mających na celu jego zminimalizowanie. Obejmowały one odpowiedzi złożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne oraz poglądy pacjentów i pracowników służby zdrowia;
- PRAC zbadał przyczyny źródłowe wspomnianego wyżej ryzyka błędów w stosowaniu leku i zauważył, że może ono wystąpić na wszystkich etapach procesu leczenia farmakologicznego;
- PRAC zauważył, że nadal zgłaszane są przypadki zagrażającego życiu lub śmiertelnego przedawkowania produktów leczniczych zawierających metotreksat w wyniku błędów w stosowaniu leku i że wdrożone działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka nie zapobiegały tym błędom wystarczająco skutecznie, zwłaszcza jeśli chodzi o doustne preparaty metotreksatu;
- PRAC stwierdził, że konieczne jest dodatkowe wzmocnienie aktualnych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka poprzez dodanie ostrzeżeń w drukach informacyjnych oraz przypomnień wizualnych na opakowaniach zewnętrznych, pośrednich i bezpośrednich produktów leczniczych zawierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym dawkowania raz w tygodniu, przeznaczonych zarówno do stosowania drogą doustną, jak i pozajelitową;
- Ponadto PRAC zalecił również inne zmiany w drukach informacyjnych wszystkich produktów zawierających metotreksat z co najmniej jednym wskazaniem wymagającym dawkowania raz w tygodniu, takie jak uwzględnienie informacji o tym, że tylko lekarze posiadający specjalistyczną wiedzę na temat stosowania leków zawierających metotreksat powinni je przepisywać i że pracownicy służby zdrowia powinni upewnić się, czy pacjenci lub ich opiekunowie będą w stanie przestrzegać schematu dawkowania raz w tygodniu. Ponadto nie należy już zalecać dzielenia dawki na wiele porcji;

- Ze względu na liczbę zgłoszonych przypadków nieumyślnego podawania doustnych preparatów metotreksatu raz na dobę PRAC uznał, że należy opracować materiały szkoleniowe dotyczące tych produktów przeznaczone dla pracowników służby zdrowia lub zaktualizować je, jeśli zostały już wprowadzone, zgodnie z ustalonymi najważniejszymi elementami, a także stworzyć kartę pacjenta, która ma być wydawana z produktem leczniczym, aby dodatkowo zwiększyć świadomość pacjentów. Uzgodniono również, że należy zastąpić blistrami wszystkie butelki i tuby używane obecnie jako opakowania bezpośrednie dla wszystkich preparatów metotreksatu w postaci tabletek. Te działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka należy uwzględnić w planie zarządzania ryzykiem.
- Uzgodniono także bezpośredni przekaz skierowany do pracowników służby zdrowia wraz ze strategią komunikacji;
- Ostatecznie PRAC ustalił, że we wszystkich przypadkach błędów zgłoszonych w związku ze stosowaniem metotreksatu i skutkujących przedawkowaniem należy użyć celowanych ankiet kontrolnych.

W związku z powyższym Komitet uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów leczniczych zawierających metotreksat pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem uzgodnionych warunków dotyczących pozwoleń na dopuszczenie do obrotu oraz uwzględnienia uzgodnionych zmian w drukach informacyjnych i innych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających metotreksat.

Opinia CHMP

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów zawierających metotreksat pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz warunków, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających metotreksat.