

Anexa II

Concluzii științifice

Concluzii științifice

Metotrexatul este autorizat în Uniunea Europeană din anii '60. Este indicat pentru tratarea unor cancere, cum ar fi leucemia limfoblastică acută (LLA), și a diverse afecțiuni inflamatorii, printre care artrita reumatoidă, artrita juvenilă idiopatică, psoriazisul și artrita psoriazică, precum și ca terapie adjuvantă pentru reducerea utilizării steroizilor în boala Crohn.

Fiecare categorie de indicații are o schemă de administrare diferită:

- pentru tratamentul cancerului se pot utiliza diverse scheme de administrare, inclusiv o doză zilnică;
- pentru tratamentul bolilor autoimune care necesită terapie imunosupresoare, cum ar fi artrita reumatoidă, psoriazisul, boala Crohn și alte boli autoimune, se prescrie o doză unică mică, o dată pe săptămână.

În toate statele membre ale UE sunt autorizate medicamente care conțin metotrexat, disponibile fie ca formulare orală, fie parenterală, fie sub ambele forme farmaceutice.

Au fost raportate cazuri grave de supradozaj, uneori mortale, la pacienți care, accidental, au luat medicamentul zilnic în loc de săptămânal pentru indicații care necesită administrare săptămânală. În pofida măsurilor suplimentare deja instituite pentru reducerea la minimum a riscurilor, au continuat să se primească raportări.

Prin urmare, la 22 martie 2018 Spania a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze cauzele principale și impactul riscului de erori de medicație asupra raportului beneficiu-risc pentru formularea orală a metotrexatului și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

În plus, PRAC a convenit în reuniunea sa plenară din aprilie 2018 să extindă domeniul de aplicare pentru a include și formulările parenterale ale metotrexatului, având în vedere raportarea unui număr de cazuri și cu aceste formulări, precum și din cauză că, în numeroase cazuri raportate ca „schemă incorectă de administrare a dozelor” de metotrexat, nu au fost specificate calea de administrare și forma farmaceutică.

PRAC a adoptat o recomandare la 11 iulie 2019, aceasta fiind ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Riscurile asociate cu utilizarea eronată a metotrexatului în doză zilnică în loc de săptămânală fac ca metotrexatul să fie unul din cele mai cunoscute medicamente de mare risc predispușe la erori de medicație. Recenzia sistematică efectuată de Saedder și colegii (2014)¹ a evidențiat că 47 % din totalul erorilor de medicație grave sunt cauzate de numai șapte clase de medicamente, metotrexatul aflându-se în fruntea listei ca procent al incidentelor. În plus, din cele 74 de articole care au îndeplinit criteriile pentru includerea în recenzie, 73 conțineau informații despre o reacție adversă gravă cauzată de o eroare de medicație asociată metotrexatului (identificată în sistemul de raportare a evenimentelor adverse al Agenției pentru Alimentație și Medicamente din Statele Unite – FDA). Erori nocive sau mortale asociate cu doza orală mică de metotrexat au fost raportate Institutului pentru Practici Medicale Sigure (Institute for Safe Medication Practices – ISMP) de la începutul anului 1996 și au fost publicate în peste 50 din buletinele informative ale acestuia, dar în pofida acestui lucru și a

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.

numeroaselor măsuri de reducere la minimum a riscurilor, metotrexatul continuă să facă obiectul unor erori grave de medicație documentate (Grissinger, 2018²).

În UE/SEE, în pofida măsurilor instituite pentru reducerea la minimum a riscurilor, continuă să apară cazuri de erori de medicație. Pentru a evalua cauzele principale și impactul riscului de erori de medicație cauzate de administrarea accidentală a dozei zilnice în locul celei săptămânale, PRAC a studiat analizele cazurilor raportate de utilizare accidentală zilnic în loc de săptămânal a medicamentelor care conțin metotrexat, inclusiv raportările care nu menționau reacții adverse, înregistrate în baza de date EudraVigilance pentru perioada 1 ianuarie 2013-31 martie 2018, precum și datele prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) ale medicamentelor care conțin metotrexat, printre care analize ale raportărilor de cazuri de erori de medicație din bazele de date de farmacovigilență ale companiilor și din literatura de specialitate. Datele au arătat că, în pofida măsurilor instituite pentru reducerea la minimum a riscurilor, continuă să fie raportate cazuri de supradozaj grav, potențial mortal sau mortal din cauza erorilor de medicație asociate cu medicamentele care conțin metotrexat. Cu toate că utilizarea metotrexatului zilnic în loc de săptămânal a fost raportată în principal în cazul formelor cu administrare orală în indicații non-oncologice, predominant în artrita reumatoidă și în psoriazis, au existat și cazuri asociate cu utilizarea formulărilor parenterale, precum și multe raportări în care nu s-a specificat calea de administrare.

PRAC a realizat o evaluare amplă a cazurilor raportate spontan ulterior punerii pe piață și, deși s-ar putea ca unele date relevante să nu fi fost prezentate în toate cazurile raportate spontan ulterior punerii pe piață, analiza cauzei principale a fost fundamentată suplimentar prin evaluarea datelor din literatura de specialitate, care au furnizat o descriere mai detaliată a cazurilor de erori de medicație asociate cu metotrexatul. Feedbackul primit de la organizațiile profesioniștilor din domeniul sănătății a oferit, de asemenea, o perspectivă suplimentară asupra cauzelor principale ale erorilor.

Pe baza datelor disponibile, PRAC a constatat că riscul menționat de erori de medicație poate apărea în toate etapele procesului terapeutic, de la prescriere la administrare. Au fost identificate diferite motive pentru apariția erorii de medicație. Ambiguitatea cauzată de faptul că medicamentul a fost autorizat în indicații diferite, cu scheme de dozare diferite, și lipsa de atenționări clare și vizibile pe ambalaj care să alerteze cu privire la schema de dozare de o dată pe săptămână, precum și utilizarea ambalării în cantități mari au fost identificate drept cauze principale ale erorilor de medicație. De asemenea, necunoașterea și lipsa clarității privind schema de dozare săptămânală în unele indicații era o caracteristică recurentă și care nu s-a limitat doar la nivelul pacienților. Internarea în spital și transferul îngrijirii între instituții și medici au fost de asemenea reținute drept cauze principale, ca urmare a comunicării deficitare sau a lipsei de comunicare între pacient/medic, medic/medic, medic/asistent(ă) medical(ă). Au fost raportate erori și la eliberare. Analizele raportărilor de cazuri au arătat că populația de pacienți vârstnici este mai predispusă la utilizarea accidentală zilnică a metotrexatului, peste jumătate din cazurile raportate menționând vârstnici (65 de ani sau mai mult). Au fost identificate și alte subgrupuri de pacienți expuși riscului, de exemplu pacienți cu tulburări de memorie și ale funcțiilor cognitive, pacienți cu deficiențe de vedere, pacienți care au dificultăți în a urma instrucțiuni scrise, pacienți care își divizează doza săptămânală de metotrexat cu administrare orală, pacienți cu comorbidități și comedicație.

În contextul acestei evaluări, PRAC a discutat, în consultare cu pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății, moduri de întărire suplimentară a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor deja instituite și necesitatea de a institui măsuri suplimentare.

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.

Pentru a spori gradul de conștientizare și a reaminti profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților schema de dozare săptămânală necesară în tratamentul anumitor afecțiuni, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin metotrexat cu cel puțin o indicație care necesită administrarea o dată pe săptămână li se solicitase, în urma procedurii RPAS (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), să introducă un memento vizual pe ambalajul secundar și pe ambalajul primar pentru a atenționa pacienții să ia medicamentul o dată pe săptămână pentru indicațiile care necesită administrarea o dată pe săptămână. S-a constatat că s-au folosit multe formulări și stiluri de atenționare diferite, de la informații scrise foarte mic, cu negru, pe o singură parte a ambalajului la informații scrise mare, încadrate cu roșu, pe mai multe părți ale ambalajului secundar, includerea unui calendar sau a unui sistem de marcare a zilei de administrare, precum și texte de atenționare diferite. Având în vedere aceste diferențe, PRAC a recomandat o coerență sporită în aplicarea acestei măsuri, prin definirea unor atenționări clare, concise și lipsite de ambiguitate pentru ambalajele secundare și primare ale acestor medicamente. În plus, deși numărul de cazuri în care s-au raportat erori de medicație în asociere cu formulările parenterale a fost mai mic decât cel asociat cu formulările orale, riscul erorii de medicație prin administrare/utilizare zilnic în loc de săptămânal este considerat o problemă generală a tuturor medicamentelor care conțin metotrexat cu cel puțin o indicație care necesită administrare o dată pe săptămână. Din acest motiv, PRAC a considerat că mementoul vizual convenit pentru ambalajul secundar al formulărilor orale ale metotrexatului trebuie aplicat și pe ambalajul secundar al formulărilor parenterale ale metotrexatului cu cel puțin o indicație care necesită administrarea o dată pe săptămână, iar atenționarea scurtă convenită pentru ambalajul primar al formulărilor orale trebuie aplicată și pe ambalajul intermediar (unde este cazul) și pe ambalajul primar al formulărilor parenterale. În mod similar, atenționarea în chenar de la punctul 4.2 din RCP, despre care s-a convenit deja să fie adăugată la informațiile referitoare la medicament ale formulărilor orale ca rezultat al RPAS, trebuie reflectată și în informațiile referitoare la medicament ale formulărilor parenterale ale metotrexatului.

Au existat și erori de medicație asociate cu ambalarea în cantități mari. A fost raportat în special că ambalarea în cantități mari, de exemplu în flacoane sau tuburi, nu permite urmărirea, adică numărarea cu ușurință, a comprimatelor rămase, ceea ce îngreunează depistarea erorii atât de către pacienți, cât și de către îngrijitori. În plus, ambalarea în cantități mari prezintă riscul de pierdere a informațiilor de atenționare la momentul reambalării, care este o practică frecventă în centrele medicale/spitale. Pentru a soluționa această problemă, PRAC a recomandat ca, la toate formulările metotrexatului sub formă de comprimate, ambalajele pentru cantități mari, cum ar fi flacoane sau tuburi, să fie înlocuite cu blistere. Având în vedere că această înlocuire poate necesita mai multe modificări de natură tehnică și pentru a nu periclita disponibilitatea formulărilor de metotrexat în unele state membre, PRAC a fost de acord cu o perioadă de punere în aplicare de până la 4 ani de la încheierea acestei proceduri.

Pentru a reduce la minimum riscul erorilor de prescriere determinat de necunoașterea de către medicul prescriptor a schemei de dozare săptămânală a metotrexatului pentru bolile autoimune, PRAC a considerat că metotrexatul trebuie prescris doar de medici cu experiență în utilizarea metotrexatului și care înțeleg pe deplin riscurile terapiei cu metotrexat. În consecință, a fost recomandată actualizarea informațiilor referitoare la toate medicamentele care conțin metotrexat pentru care cel puțin o indicație necesită schema de dozare de o dată pe săptămână. În plus, întrucât înțelegerea faptului că schema de dozare a metotrexatului de o dată pe săptămână este esențială pentru evitarea erorilor de dozare de către pacienți sau îngrijitorii lor și pentru respectarea acestei scheme speciale de tratament, s-a considerat că este necesară actualizarea informațiilor referitoare la medicamentele care conțin metotrexat pentru care cel puțin o indicație necesită această schemă de dozare, pentru a preveni profesioniștii din domeniul sănătății să restricționeze utilizarea metotrexatului cu administrare orală la pacienții/îngrijitorii care pot respecta schema de dozare de o dată pe săptămână.

Divizarea în mai multe prize a dozei prescrise a fost raportată drept factor de risc pentru eroarea de medicație și nu au putut fi prezentate dovezi solide care să susțină eficacitatea acestui regim sau care să identifice categorii de pacienți pentru care beneficiile divizării dozei ar depăși riscul erorilor de medicație. De asemenea, s-a remarcat că ghidurile europene actuale nu menționează posibilitatea de divizare a dozei. În general, s-a considerat că această practică poate genera mai multă confuzie și poate duce la mai multe erori de medicație și, prin urmare, nu trebuie recomandată. Prin urmare, orice referire la divizarea dozei din informațiile referitoare la medicament trebuie eliminată.

Pentru a spori gradul de conștientizare al profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la riscul de erori de medicație și posibilele lor consecințe, s-a considerat că pentru formulările orale ale metotrexatului trebuie elaborate (sau actualizate dacă există deja) materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății, pentru a-i informa despre potențialul supradozaj mortal determinat de erorile de medicație (EM), inclusiv de utilizarea zilnic în loc de săptămânal, pentru a evidenția necesitatea de a informa pacienții și rudele/îngrijitorii lor despre administrarea o dată pe săptămână și pentru a furniza informații despre importanța completării prescripțiilor cu instrucțiuni clare despre administrarea o dată pe săptămână, precizarea zilei de administrare și evitarea abrevierilor. Materialul educațional trebuie să includă și un memento pentru farmacist, care să consilieze pacientul cu privire la administrarea accidentală zilnic în loc de săptămânal.

În plus, PRAC a solicitat realizarea unui card pentru pacient care să fie introdus în ambalajul secundar sau atașat la acesta. Acest card a fost considerat un instrument necesar pentru a reaminti pacienților să ia medicamentul doar o dată pe săptămână, a-i informa cu privire la reacțiile adverse grave potențial mortale, cu privire la simptomele supradozajului și la pașii care trebuie urmați dacă apar aceste simptome, și a recomanda pacienților să prezinte cardul și să atenționeze orice profesionist din domeniul sănătății care nu știe despre tratamentul lor cu metotrexat cu privire la schema de administrare o dată pe săptămână (de exemplu, la internarea în spital sau la schimbarea tipului de îngrijire medicală). Pacientul trebuie să-și noteze pe card ziua din săptămână în care trebuie luat tratamentul cu metotrexat.

Riscul de erori de medicație ca urmare a administrării accidentale zilnic în loc de săptămânal este un risc identificat important și, pentru toate medicamentele care conțin metotrexat pentru care sunt necesare măsuri suplimentare în vederea contracarării acestui risc (și anume înlocuirea flacoanelor/tuburilor cu blistere, introducerea materialelor educaționale și a cardului pentru pacient), trebuie instituit un plan de management al riscurilor (PMR) care să enumere toate activitățile de farmacovigență și măsurile convenite pentru reducerea la minimum a riscurilor.

Pentru a dobândi cunoștințe suplimentare privind motivele care duc la erori de medicație și a le preveni în mod adecvat, precum și pentru a facilita măsurarea eficacității măsurilor convenite pentru reducerea la minimum a riscurilor, toți deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să introducă și să utilizeze un chestionar de urmărire specific, aprobat de PRAC, pentru toate erorile de medicație raportate în asociere cu metotrexatul care au ca rezultat supradozajul.

De asemenea, s-a convenit asupra unei comunicări directe destinate profesioniștilor din domeniul sănătății, împreună cu un plan de comunicare, menite să informeze profesioniștii relevanți cu privire la noile recomandări și la măsurile convenite pentru reducerea la minimum a riscurilor.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metotrexat rămâne favorabil, sub rezerva condițiilor convenite pentru autorizațiile de punere pe piață și ținând cont de modificările convenite asupra informațiilor referitoare la medicament și de celelalte măsuri convenite pentru reducerea la minimum a riscurilor.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât:

- Comitetul consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) a avut în vedere procedura menționată la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele care conțin metotrexat;
- PRAC a analizat ansamblul datelor prezentate pentru medicamentele care conțin metotrexat în ceea ce privește importantul risc identificat de erori de medicație atunci când metotrexatul destinat utilizării o dată pe săptămână este luat din greșeală zilnic, principalele cauze ale acestui risc și eficacitatea măsurilor instituite pentru reducerea la minimum a riscurilor. Au fost incluse răspunsurile transmise de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață în scris, precum și opiniile pacienților și ale profesioniștilor din domeniul sănătății;
- PRAC a investigat cauzele principale ale riscului menționat de erori de medicație și a constatat că acestea pot apărea în toate etapele procesului terapeutic;
- PRAC a remarcat că se raportează în continuare cazuri de supradozaj sever, potențial mortal sau mortal din cauza erorilor de medicație asociate cu medicamentele care conțin metotrexat și că măsurile instituite pentru reducerea la minimum a riscurilor nu au fost suficient de eficiente pentru a preveni erorile de medicație, în special pe cele asociate formulărilor orale ale metotrexatului;
- PRAC a concluzionat că este necesară întărirea suplimentară a măsurilor actuale de reducere la minimum a riscurilor prin adăugarea de atenționări în informațiile referitoare la medicament și de mementouri vizuale pe ambalajele secundar, intermediar și primar ale medicamentelor care conțin metotrexat pentru care cel puțin o indicație necesită administrarea o dată pe săptămână – atât pentru administrare orală, cât și parenterală;
- În plus, PRAC a recomandat și alte modificări la informațiile referitoare la toate medicamentele care conțin metotrexat cu cel puțin o indicație care necesită administrarea o dată pe săptămână, în sensul includerii mențiunii că trebuie prescrise doar de medici cu experiență în utilizarea medicamentelor care conțin metotrexat, iar profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să se asigure că pacienții sau îngrijitorii lor vor putea să urmeze schema de administrare o dată pe săptămână. În plus, divizarea dozei în mai multe prize nu mai trebuie recomandată;
- Având în vedere numărul de administrări accidentale zilnice raportate pentru formulările orale ale metotrexatului, PRAC a concluzionat că pentru aceste medicamente trebuie elaborate (sau actualizate, dacă există deja) materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății, în conformitate cu elementele principale convenite, precum și un card pentru pacient care să fie furnizat împreună cu medicamentul, pentru a spori gradul de conștientizare. De asemenea, s-a convenit ca, pentru toate formulările metotrexatului sub formă de comprimate, flacoanele și tuburile utilizate în prezent ca ambalaj primar să fie înlocuite cu blistere. Aceste măsuri de reducere la minimum a riscurilor trebuie reflectate într-un plan de management al riscurilor;
- De asemenea, s-a convenit o comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății, împreună cu un plan de comunicare;
- În fine, PRAC a aprobat chestionarele de urmărire specifice care trebuie utilizate pentru toate cazurile de erori de medicație raportate pentru metotrexat care duc la supradozaj.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin metotrexat rămâne favorabil, sub rezerva condițiilor convenite pentru autorizațiile de punere pe piață și ținând cont de modificările convenite asupra informațiilor referitoare la medicament și de celelalte măsuri convenite pentru reducerea la minimum a riscurilor.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin metotrexat.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin metotrexat rămâne favorabil sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin metotrexat.