

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Metotrexat har varit godkänt i EU sedan 1960-talet. Det är avsett för behandling av cancerformer såsom akut lymfatisk leukemi (ALL) och olika inflammatoriska sjukdomar, bland annat reumatoid artrit, juvenil idiopatisk artrit, psoriasis och psoriasisartrit, samt som steroidsparande tilläggsbehandling vid Crohns sjukdom.

Varje indikationsgrupp har ett särskilt administreringsschema:

- Vid behandling av cancer kan olika administreringsscheman användas, inräknat daglig dosering.
- Vid behandling av autoimmuna sjukdomar som kräver immunsuppressiv behandling såsom reumatoid artrit, psoriasis, Crohns sjukdom och andra autoimmuna sjukdomar förskrivs det som en enstaka låg dos, en gång i veckan.

Metotrexat-innehållande läkemedel är godkända i alla EU:s medlemsstater, och antingen är oral eller parenteral formulering eller båda farmaceutiska formuleringarna tillgängliga.

Allvarliga överdoseringsfall, ibland med dödlig utgång, har rapporterats för patienter som av misstag fått läkemedlet varje dag istället för varje vecka för indikationer som kräver veckovis dosering. Trots att ytterligare åtgärder för riskminimering redan satts in, har rapporter fortsatt att inkomma.

Den 22 mars 2018 inledde Spanien därför ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter, och uppmanade PRAC att bedöma de bakomliggande orsakerna och inverkan av risken för medicineringsfel på nytta-riskförhållandet för oral formulering av metotrexat samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Under sitt plenarmöte i april 2018 enades PRAC dessutom om att utöka omfattningen till att även innefatta parenterala formuleringar av metotrexat mot bakgrund av flera fall som också rapporterats med dessa formuleringar, och eftersom varken administreringsväg eller läkemedelsform hade specificerats för ett stort antal fall som rapporterats som "felaktigt doseringsschema" med metotrexat.

PRAC antog en rekommendation den 11 juli 2019, vilken därefter beaktades av CHMP, i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

### Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Riskerna i samband med olämplig daglig användning av metotrexat istället för varje vecka gör metotrexat till ett av de mest kända högriskläkemedlen med risk för medicineringsfel. I en systematisk granskning av Saedder med flera (2014)<sup>1</sup> avslöjades att 47 procent av alla allvarliga medicineringsfel orsakades av endast sju läkemedelsklasser, där metotrexat toppade listan vad gäller procentandelen incidenser. Av de 74 artiklar som uppfyllde granskningens inklusionskriterier innehöll dessutom 73 artiklar information om en allvarlig biverkning som orsakats av ett metotrexat-relaterat medicineringsfel (påträffat i FDA:s rapporteringssystem för biverkningar). Sedan början av 1996 har rapporter över fel med skadlig eller dödlig utgång med låg oral dos av metotrexat inlämnats till ISMP (Institute for Safe Medication Practices) och publicerats i över 50 av dess nyhetsbrev, men trots detta och otaliga åtgärder för riskminimering fortsätter metotrexat att dokumenteras för allvarliga medicineringsfel (Grissinger, 2018<sup>2</sup>).

<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.

<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.

Trots de insatta åtgärderna för riskminimering fortsätter fall av medicineringsfel att förekomma i EU/EES. För att bedöma de bakomliggande orsakerna och inverkan av risken för medicineringsfel genom oavsiktlig daglig dosering i stället för varje vecka, granskade PRAC analyserna av fallrapporter om oavsiktlig daglig användning av metotrexat-innehållande läkemedel i stället för varje vecka, inräknat rapporter utan biverkningar, för perioden mellan den 1 januari 2013 och den 31 mars 2018. Dessa hämtades från både EudraVigilance-databasen och från uppgifterna från innehavarna av godkännande för försäljning om metotrexat-innehållande läkemedel, i vilka ingick analyser av fallrapporter om medicineringsfel från företagens databaser för säkerhetsövervakning och i litteraturen. Uppgifterna visade att allvarliga, livshotande och fatala fall av överdosering till följd av medicineringsfel med metotrexat-innehållande läkemedel fortsätter att rapporteras trots de insatta åtgärderna för riskminimering. Även om daglig användning av metotrexat istället för en gång i veckan främst rapporterades för orala doseringsformer vid icke-onkologiska indikationer, huvudsakligen reumatoid artrit och psoriasis, förekom det även fall där parenterala formuleringar användes, liksom många rapporter där angiven administreringsväg saknades.

PRAC har utförligt bedömt de spontant rapporterade fallen efter godkännandet för försäljning och även om vissa relevanta uppgifter kanske inte har tillhandahållits i alla spontant rapporterade fall efter godkännandet för försäljning, kom analysen av bakomliggande orsak att ytterligare styrkas av bedömningen av litteraturdata, som gav en mer utförlig beskrivning av fallen av medicineringsfel med metotrexat. Feedback från hälso- och sjukvårdspersonalens organisationer gav även ytterligare insikter i de bakomliggande orsakerna till medicineringsfel.

Baserat på de tillgängliga uppgifterna noterade PRAC att den nämnda risken för medicineringsfel kan uppstå under medicineringsprocessens samtliga stadier, från förskrivning till administrering. Olika anledningar till att medicineringsfel uppstår har identifierats. Som bakomliggande orsaker till medicineringsfel fastställdes tvetydigheten i att läkemedlet har godkänts vid olika indikationer med olika doseringsscheman och saknar tydliga och synliga varningar på förpackningen som uppmärksammar läsaren på schemat med dosering en gång i veckan samt användningen av bulkförpackningar. Bristande kunskap och klarhet kring schemat med veckovis dosering vid vissa indikationer var också ett återkommande tema som inte bara begränsades till patientnivå. Inläggning på sjukhus och överföring mellan vårdinstitutioner och läkare noterades även som bakomliggande orsak på grund av dålig eller avsaknad av kommunikation mellan patient/läkare, läkare/läkare, läkare/sjuksköterska. Dispenseringsfel har också rapporterats. Fallrapportsanalyserna visade att den äldre patientpopulationen hade en större benägenhet till oavsiktlig daglig användning av metotrexat, där över hälften av fallen rapporterades i en äldre population (65 år och äldre). Också andra undergrupper av patienter konstaterades befinna sig i riskzonen, såsom patienter med nedsatta minnes- och kognitiva funktioner, patienter med synnedsättning, patienter som har svårt att följa skriftliga instruktioner, patienter som delar upp sin veckovisa orala dos av metotrexat, patienter med samsjukligheter och samtidigt medicineringar.

I samband med denna granskning diskuterade PRAC, i samråd med patienter och hälso- och sjukvårdspersonal, hur de redan insatta åtgärderna för riskminimering kan ytterligare förstärkas och huruvida andra åtgärder bör införas.

För att öka hälso- och sjukvårdspersonalens och patienternas medvetenhet och påminna dem om det veckovisa doseringsschema som behövs för behandling av vissa sjukdomar hade innehavarna av godkännande för försäljning av orala metotrexat-innehållande läkemedel med minst en indikation som kräver dosering en gång i veckan, till följd av PSUSA (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706), blivit ombedda att införa en visuell påminnelse på den yttre och inre förpackningen. Påminnelsen skulle uppmärksamma patienterna på att ta läkemedlet en gång i veckan för de indikationer som kräver dosering en gång i veckan. Det noterades att varningarna utfördes med många olika formuleringar och stilar, från mycket begränsad information på förpackningens ena sida i svart till en stor röd, inramad

information på flera sidor av ytterförpackningen, inplacering av en kalender eller en plats för att markera dagen för intaget, samt olika texter för varningen. På grund av dessa skillnader rekommenderade PRAC en större överensstämmelse i genomförandet av åtgärden genom att definiera tydliga, koncisa och entydiga varningar för dessa läkemedels yttre och inre förpackningar. Även om antalet fall av rapporterade medicineringsfel med parenterala formuleringar var lägre än med orala formuleringar, anses risken för medicineringsfel genom dagligt intag/daglig användning istället för intag/användning en gång i veckan vara ett allmänt problem för samtliga metotrexat-innehållande läkemedel med minst en indikation som kräver dosering en gång i veckan. PRAC fann därför att den visuella påminnelse som avtalats för ytterförpackningen till de orala formuleringarna av metotrexat även bör införas på ytterförpackningen till de parenterala formuleringarna av metotrexat med minst en indikation som kräver dosering en gång i veckan, och att den kortare varning som avtalats för innerförpackningen till de orala formuleringarna bör införas på den mellanliggande (i tillämpliga fall) och inre förpackningen till de parenterala formuleringarna. Varningsrutan i produktresumén avsnitt 4.2 som redan avtalats för införande i produktinformationen till de orala formuleringarna till följd av PSUSA bör på samma sätt återges i produktinformationen till de parenterala formuleringarna av metotrexat.

Medicineringsfel förknippades även med användningen av bulkförpackning. I synnerhet rapporterades det att bulkförpackningar såsom flaskor eller rör inte möjliggör spårning, dvs. enkel räkning, av de återstående tabletterna, vilket medför att både patienter och vårdare har svårt att upptäcka felet. Bulkförpackningar medför även en risk för att varningsinformation går förlorad vid ompackning, vilket t.ex. är vanlig praxis på vårdenheter/sjukhus. För att hantera detta problem rekommenderade PRAC att bulkförpackningar såsom flaskor eller rör ersätts med tryckförpackningar för alla tablettformuleringar av metotrexat. Eftersom flera tekniska förändringar kan behövas för att genomföra denna ersättning och för att inte äventyra tillgången till formuleringar av metotrexat i vissa medlemsstater, enades PRAC om en genomförandetid på upp till 4 år efter att detta förfarande avslutats.

För att minimera risken för förskrivningsfel när förskrivaren inte känner till det veckovisa doseringsschema för metotrexat vid behandlingen av autoimmuna sjukdomar fann PRAC att metotrexat endast bör förskrivas av läkare med expertis inom användningen av metotrexat och som är helt insatta i riskerna med metotrexat-behandling. En uppdatering av produktinformationen till alla metotrexat-läkemedel med minst en indikation som kräver ett schema med dosering en gång i veckan rekommenderades i enlighet med detta. Då det är avgörande att patienterna eller deras vårdare förstår schemat med dosering av metotrexat en gång i veckan för att kunna undvika doseringsfel, och för att detta särskilda behandlingsschema ska kunna följas, fann man det även nödvändigt att uppdatera produktinformationen till metotrexat-läkemedel med minst en indikation som kräver ett schema med dosering en gång i veckan: hälso- och sjukvårdspersonalen ska uppmärksammas på att de måste begränsa användningen av oralt metotrexat till patienter/vårdare som förmår följa schemat med dosering en gång i veckan.

Att dela upp den förskrivna dosen i flera intag rapporterades vara en riskfaktor för medicineringsfel, och inga robusta bevis kunde lämnas till stöd för ändamålsenligheten av detta doseringsschema eller för att identifiera patientgrupper hos vilka nyttan av att dela upp dosen skulle vara större än risken för medicineringsfel. Det noterades även att möjligheten att dela upp dosen inte nämns i de aktuella europeiska riktlinjerna. Man fann överlag att en sådan åtgärd kan skapa mer förvirring och leda till fler medicineringsfel och därför inte bör rekommenderas. Alla hänvisningar till delning av dosen i produktinformationen bör därför tas bort.

För att öka hälso- och sjukvårdspersonalens medvetenhet om risken för medicineringsfel och dess möjliga konsekvenser fann man att utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonalen bör tas fram eller, om de redan finns, uppdateras för orala formuleringar av metotrexat i syfte att informera dem om potentialen för fatala överdoseringar till följd av medicineringsfel, inräknat daglig användning

istället för varje vecka. Materialet bör dessutom betona nödvändigheten att informera patienter och släktingar/vårdare om dosering en gång i veckan och informera om vikten av att fylla i recepten med tydliga instruktioner om dosering en gång i veckan, definierad dag för intag, och utan användning av förkortningar. Utbildningsmaterialet ska även innehålla en påminnelse till apotekspersonalen om att informera patienten om oavsiktlig daglig dosering i stället för en gång i veckan.

Dessutom begärde PRAC att ett patientkort tas fram som ska föras in i eller fästas vid den yttre förpackningen. Detta kort sågs som ett nödvändigt verktyg för att påminna patienterna om att bara ta läkemedlet en gång i veckan, informera dem om allvarliga biverkningar som kan vara fatala och om symtomen av en överdos och de åtgärder som ska vidtas om symtom uppstår. Patienterna ska rådas att visa upp kortet, och all hälso- och sjukvårdspersonal som inte är insatt i deras behandling med metotrexat ska uppmärksammas på schemat med dosering en gång i veckan (t.ex. vid inläggning på sjukhus, överföring mellan vårdinstitutioner). Patienten ska själv skriva ner den veckodag som behandlingen med metotrexat ska tas på kortet.

Risken för medicineringsfel genom oavsiktlig daglig dosering i stället för en gång i veckan är en viktig identifierad risk, och alla metotrexat-innehållande läkemedel som kräver ytterligare åtgärder för riskminimering för att hantera denna risk (dvs. ersättning av flaskor eller rör med tryckförpackningar, införande av utbildningsmaterial och patientkort) ska ha en riskhanteringsplan som listar alla avtalade farmakovigilansaktiviteter och åtgärder för riskminimering.

För att öka kännedomen om anledningarna bakom medicineringsfel och det rätta sättet att förhindra dem, samt för att stödja mätningen av ändamålsenligheten av de avtalade åtgärderna för riskminimering, ombeds alla innehavare av godkännande för försäljning att införa och använda ett riktat uppföljande frågeformulär, enligt avtal med PRAC, för alla medicineringsfel som rapporteras med metotrexat och som leder till överdosering.

Dessutom avtalades ett direktadresserat informationsbrev (DHPC-brev), tillsammans med en kommunikationsplan, för att informera relevant hälso- och sjukvårdspersonal om de nya rekommendationerna och de avtalade åtgärderna för riskminimering.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för metotrexat-innehållande läkemedel är fortsatt positivt, under förutsättning att de överenskomna villkoren för godkännandena för försäljning och de överenskomna ändringarna av produktinformationen och övriga åtgärder för riskminimering genomförs.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är som följer:

- Kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för läkemedel som innehåller metotrexat.
- PRAC övervägde de samlade inlämnade uppgifterna för metotrexat-innehållande läkemedel vad gäller den viktiga identifierade risken för medicineringsfel när metotrexat avsett för användning en gång i veckan av misstag tas varje dag, den bakomliggande orsaken till denna risk och ändamålsenligheten av de insatta åtgärderna för riskminimering. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen samt de synpunkter som framförts av patienter och hälso- och sjukvårdspersonal.
- PRAC undersökte de bakomliggande orsakerna till den nämnda risken för medicineringsfel och noterade att dessa kan inträffa under alla stadier av medicineringsprocessen.

- PRAC noterade att allvarliga, livshotande och fatala fall av överdosering till följd av medicineringsfel med metotrexat-innehållande läkemedel fortsätter att rapporteras och att de insatta åtgärderna för riskminimering inte varit tillräckligt effektiva för att förhindra medicineringsfel, särskilt med de orala formuleringarna av metotrexat.
- PRAC drog slutsatsen att de aktuella åtgärderna för riskminimering behöver förstärkas ytterligare genom tillägg av varningar i produktinformationen och visuella påminnelser på den yttre, mellanliggande och inre förpackningen till metotrexat-innehållande läkemedel med minst en indikation som kräver dosering en gång i veckan, för både oral och parenteral användning.
- PRAC rekommenderade dessutom andra ändringar i produktinformationen till alla metotrexat-innehållande läkemedel med minst en indikation som kräver dosering en gång i veckan: de ska endast förskrivas av läkare med expertis inom användningen av metotrexat-innehållande läkemedel, och hälso- och sjukvårdspersonalen ska säkerställa att patienterna eller deras vårdare förmår följa schemat med dosering en gång i veckan. Uppdelning av dosen i flera intag ska dessutom inte längre rekommenderas.
- Med tanke på det rapporterade antalet oavsiktliga dagliga administreringar av orala formuleringar av metotrexat fann PRAC att utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonalen bör tas fram eller, om de redan finns, uppdateras i enlighet med de avtalade huvudaspekterna, och att ett patientkort bör tillhandahållas med läkemedlet för att ytterligare öka medvetenheten. Dessutom avtalades det att flaskor eller rör som för närvarande används som innerförpackning till alla tablettformuleringar av metotrexat ska ersättas med tryckförpackningar. Dessa åtgärder för riskminimering ska återges i en riskhanteringsplan.
- Ett direktadresserat informationsbrev till hälso- och sjukvårdspersonalen har också antagits, tillsammans med en kommunikationsplan.
- PRAC enades slutligen om att riktade uppföljande frågeformulär ska användas för alla fall av medicineringsfel som rapporteras med metotrexat och som leder till överdosering.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för metotrexat-innehållande läkemedel är fortsatt positivt, under förutsättning att de överenskomna villkoren för godkännandena för försäljning och de överenskomna ändringarna av produktinformationen och övriga åtgärder för riskminimering genomförs.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av metotrexat-innehållande läkemedel.

### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för metotrexat-innehållande läkemedel är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen och villkoren.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av metotrexat-innehållande läkemedel.