

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada están indicados para el cáncer de próstata, el cáncer de mama y trastornos que afectan al aparato reproductor femenino (por ejemplo, endometriosis, fibromas uterinos) y pubertad temprana. Pueden inyectarse por vía subcutánea o intramuscular y se presentan en forma de implantes en jeringa precargada, polvo y solvente para inyección (solución o suspensión) y polvo y solvente para inyección en jeringa precargada.

Estos medicamentos difieren en la complejidad y el número de pasos de reconstitución y administración y entrañan un riesgo de errores de medicación (EM) que, en algunos casos, producen una posología insuficiente y, por consiguiente, una falta de eficacia.

El proceso para la reconstitución de Eligard (de Astellas) es particularmente complejo, con el mayor número de pasos y la mayoría de EM notificados para este medicamento. Para este medicamento, a lo largo de los años se han aplicado varias actividades encaminadas a minimizar el riesgo (MMR) con el fin de mitigar el riesgo de errores de medicación que potencialmente pueden producir una falta de eficacia, como materiales educativos, cartas de seguridad a los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés) en 2014 y 2017, formación con dispositivos de simulación, modificación del émbolo y la introducción de una nueva aguja de seguridad en 2019. En 2014, el titular de la autorización de comercialización (TAC), Astellas, se comprometió a desarrollar un nuevo dispositivo para Eligard con el fin de facilitar la reconstitución y administración y, por lo tanto, minimizar el riesgo de EM. En 2018, Astellas notificó que el desarrollo de este dispositivo había fracasado debido a los cambios significativos en la composición del medicamento que se requerían para esta modificación. Se señaló que, a pesar de todas las MMR aplicadas, el número de notificaciones de EM seguía siendo elevado. Por esta razón, se requiere una acción reguladora adecuada para reducir el riesgo de EM mediante una mejora del dispositivo de administración.

Las notificaciones de EM y los casos codificados como problemas del producto no se limitan a Eligard, sino que también afectan a otros medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada. No se observaron casos indicativos de EM para las formulaciones de leuprorelina que no son de liberación prolongada.

Por consiguiente, el 7 de junio de 2019 Alemania inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a raíz de los datos de farmacovigilancia, y solicitó al PRAC que evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización y emitir un dictamen científico sobre los EM y la falta de eficacia asociada.

El PRAC adoptó una recomendación el 14 de mayo de 2020 que a continuación fue estudiada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107 *duodecies* de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Aunque se ha establecido el beneficio de los medicamentos que contienen leuprorelina en sus indicaciones autorizadas, es evidente que la eficacia del tratamiento puede verse comprometida si los pacientes no reciben la dosis prevista. Se observaron varios EM que produjeron una posología insuficiente y, por consiguiente, se asociaron con faltas de eficacia. La evaluación de los datos de seguridad posteriores a la comercialización relativos a EM indicó que en la mayoría de casos en que la información sobre la indicación estaba disponible, los medicamentos en cuestión se utilizaron en el tratamiento del cáncer de próstata. Teniendo en consideración que el cáncer de próstata es una enfermedad potencialmente mortal, la afectación de la eficacia debido a los EM no es aceptable.

Se evaluaron estudios de caso de EM para cada medicamento que contiene leuprorelina de liberación prolongada en relación con los datos obtenidos de la base de datos EudraVigilance (EV), presentados por los TAC, y los datos limitados de la bibliografía. A pesar de las limitaciones de la notificación espontánea, los datos mostraron que los medicamentos con una mayor complejidad o un mayor número de etapas de reconstitución en su preparación y administración tienen más posibilidades de producir EM. Este dato está en consonancia con el hecho de que el mayor número de notificaciones de EM se obtuvo para Eligard, que también es el medicamento con el proceso de reconstitución más complejo. La tasa de notificación para Eligard fue aproximadamente 10 veces más elevada en comparación con la tasa de notificación de las fórmulas de jeringa precargada doble de Takeda y los TAC afiliados, que tienen significativamente menos pasos para la reconstitución (3 notificaciones por 1 000 años-paciente frente a 0,35 notificaciones por 1 000 años-paciente, respectivamente). En relación con Lutrate Depot, un medicamento que también presenta complejidad en su proceso de reconstitución, la tasa de notificación es de 1,80 notificaciones por 1 000 años-paciente. La tasa de notificación de EM de los medicamentos del grupo Novartis corresponde a 0,31 por 1 000 años-paciente, mientras que para otros implantes la tasa de notificación es nula.

La tasa de notificación más elevada de EM con Eligard podría atribuirse parcialmente al mayor conocimiento por parte de los profesionales sanitarios (PS) tras la divulgación de las DHPC y los materiales educativos facilitados por Astellas. Sin embargo, se puede argumentar que los mismos factores pueden haber tenido un impacto indirecto también para otros medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada al aumentar también sus tasas de notificación.

El TAC Astellas ha aplicado varias MMR a lo largo de los años para minimizar el riesgo de EM; no obstante, se siguen notificando EM, lo que indica que estas MMR no son suficientemente eficaces. El TAC no consiguió desarrollar un dispositivo con dos jeringas precargadas y un número y complejidad inferiores de los pasos de reconstitución que sustituyera al dispositivo actual.

Teniendo en consideración la gravedad de los riesgos asociados con estos EM, el hecho de que las MMR aplicadas no hayan minimizado suficientemente este riesgo y de que otros medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada que tienen este tipo de dispositivo (doble cámara) tengan menos EM notificados, el PRAC consideró que el desarrollo de un nuevo dispositivo es la medida más eficaz para minimizar el riesgo de EM asociados con Eligard y, por lo tanto, para reducir el riesgo derivado de la falta de eficacia de este medicamento. Por esta razón, debe incluirse como condición en las autorizaciones de comercialización respectivas y deben presentarse las variaciones pertinentes a las autoridades nacionales competentes (ACN) pertinentes a más tardar el 31 de octubre de 2021.

En el período transitorio, se consideran necesarias las MMR sistemáticas en forma de actualizaciones de la información sobre el producto para aumentar el conocimiento de los médicos con tal de minimizar el riesgo de EM asociados con el uso de Eligard. Estas actualizaciones incluyen modificaciones de las secciones 4.2 y 4.4 del resumen de las características del medicamento (RCP) para informar a los PS del potencial de EM asociados con el uso del medicamento y subrayar que las instrucciones de reconstitución y administración deben seguirse estrictamente. Cuando se tiene una sospecha de EM, debe realizarse una vigilancia adecuada del paciente.

La mayoría de EM asociados con Lutrate Depot (de GP-Pharm y TAC asociados) revelaron que estos tenían lugar durante un paso específico del proceso de preparación. Por ello, el PRAC consideró que la sección 6.6 del RCP debía revisarse para incluir instrucciones más claras para la reconstitución y el envasado del medicamento debía modificarse para facilitar el acceso a las instrucciones de uso para los PS y destacar la importancia de leer las instrucciones antes de la reconstitución y administración. El PRAC concluyó que las MMR actuales aplicadas junto con las modificaciones propuestas de la IP son suficientes para minimizar el riesgo de EM para este medicamento.

El PRAC señaló que se carecía de datos esenciales para realizar un análisis detallado de las causas subyacentes en aproximadamente el 45 % de los casos recuperados de EV. Por esta razón, se solicita a todos los TAC que realicen un seguimiento de cada uno de los casos notificados de EM de acuerdo con la Guía de buenas prácticas en el registro, la codificación, la notificación y la evaluación de EM (EMA/762563/2014). El seguimiento de los casos de EM debe considerarse como una actividad de farmacovigilancia sistemática mediante la cual los TAC deben intentar obtener información pertinente no facilitada en el informe inicial.

De acuerdo con la revisión de todos los datos disponibles, el PRAC dictamina que los «errores de medicación que producen una falta de eficacia» deben considerarse como un riesgo identificado importante para todos los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada y debe incluirse en los planes de minimización de riesgos (PMR) existentes. Las actividades de farmacovigilancia y las encaminadas a minimizar el riesgo que sean de aplicación, deberán indicarse en consonancia con los PMR. Los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada que no disponen de un PMR no es necesario que lo introduzcan, pero deben incluir «errores de medicación que producen una falta de eficacia» como problema de seguridad de especial relevancia que debe supervisarse mediante informes periódicos de seguridad actualizados (PSUR). La frecuencia de presentación de los PSUR debe modificarse para pasar de los 5 años actuales a los 2 años.

El análisis de las notificaciones de EM mostró que los errores son cometidos por diferentes tipos de personal sanitario, como médicos y enfermeras, pero también por los pacientes. Dada la complejidad del proceso de reconstitución de los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada y con el fin de minimizar los EM cometidos por los pacientes, todos los TAC deben asegurarse de que los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada sean manipulados, preparados y administrados únicamente por profesionales sanitarios que estén familiarizados con estos procedimientos. Por esta razón, debe incluirse una instrucción por la que el medicamento debe ser manipulado, preparado y administrado únicamente por profesionales sanitarios que estén familiarizados con estos procedimientos en la sección 4.2 del RCP y la sección 3 del prospecto de todos los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada. En ese sentido, debe eliminarse cualquier referencia en la IP sobre la autoadministración por el paciente.

Debido a la tasa más elevada de notificación de EM observada después de la divulgación anterior de DHPC para Eligard, se considera que las DHPC tuvieron efecto en el conocimiento de los PS sobre el potencial de EM. Por esta razón, el PRAC aceptó la divulgación de una DHCP para destacar la importancia de seguir estricta y detenidamente el proceso de reconstitución, para todos los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusión general

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones de la información sobre el producto y en las condiciones descritas anteriormente.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen leuprorelina de liberación prolongada.