

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Leuproreliini sisaldavad depooravimid on näidustatud kasutamiseks eesnäärmevähi, rinnavähi ning seisundite korral, mis mõjutavad naiste reproduktiivsüsteemi (nt endometrioos, emakafibroidid) ja varast puberteeti. Neid saab süstida subkutaanselt või intramuskulaarselt ja neid turustatakse implantaatidena eeltäidetud süstlas, pulbri ja süstelahusena (lahus või suspensioon) või pulbri ja süstelahusena eeltäidetud süstlas.

Need ravimid erinevad manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise keerukuse ja etappide arvu poolest ning nendega kaasneb ravivigade risk, mis põhjustab teatud juhtudel alaannustamist ja sellest tulenevalt ebaefektiivsust.

Eligardi (tootja Astellas) manustamiskõlblikuks muutmise protsess on eriti keeruline – sellel on suurim etappide arv – ning enamik teatatud ravivigu on seotud selle ravimiga. Selle ravimiga seoses on aastate jooksul potentsiaalselt ebaefektiivsust põhjustavate ravivigade riski leevendamiseks võetud mitu riski minimeerimise meetet, sealhulgas koolitusmaterjalide pakkumine, tervishoiutöötajate teatiste levitamine 2014. ja 2017. aastal, koolitused seadme mudeliga, kolvivarre modifikatsioon ja 2019. aastal uue ohutusnõela kasutusele võtmine. 2014. aastal võttis müügiloa hoidja Astellas endale kohustuse töötada Eligardi jaoks välja uus seade, et lihtsustada ravimi manustamiskõlblikuks muutmist ja manustamist ning minimeerida seega ravivigade riski. 2018. aastal teatas Astellas, et selle seadme väljatöötamine ebaõnnestus, sest asjaomase modifikatsiooni jaoks tulnuks ravimi koostist oluliselt muuta. Märgiti, et vaatamata kõigile võetud riskiminimeerimise meetmetele on teatatud ravivigade arv endiselt suur. Seepärast on vaja asjakohast reguleerivat meetet, et vähendada ravivigade riski tõhustatud manustamiseseadme abil.

Teatatud ravivigade ja ravimiprobleemidena kodeeritud juhud ei piirdu Eligardiga, vaid hõlmavad ka teisi leuproreliini sisaldavaid depooravimeid. Ravivigadele viitavaid juhte ei leitud leuproreliini muude kui depooravimid ravimvormide korral.

Seepärast algatas Saksamaa 7. juunil 2019 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud küsimuste mõju leuproreliini sisaldavate depooravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada, ja anda teaduslik hinnang ravivigadele ja nendega seotud ebaefektiivsusele.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 14. mail 2020 vastu soovituset, mida arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kuigi leuproreliini sisaldavate ravimite kasulik toime heakskiidetud näidustustel on tõestatud, on selge, et ravi efektiivsus väheneb, kui patsiendid ei saa ettenähtud annust. Märgiti, et esines palju ravivigu, mis põhjustasid alaannustamist ja sellest tulenevalt ebaefektiivsust. Ravivigadega seotud turustamisjärgsete ohutusandmete hindamisest selgus, et enamikul juhtudest, mille korral teave näidustuse kohta oli olemas, kasutati neid ravimeid eesnäärmevähi raviks. Arvestades, et eesnäärmevähk on eluohtlik haigus, ei ole ravivigadest tingitud vähenenud efektiivsus aktsepteeritav.

Iga leuproreliini sisaldava depooravimi ravivigade juhtumiaruannete hindamiseks kasutati müügiloa hoidjate esitatud andmeid andmebaasist EudraVigilance ning piiratud ulatuses kirjandusallikatest pärit andmeid. Vaatamata spontaanse teatamise piirangutele, tõendasid andmed, et ravimid, mille manustamiskõlblikuks muutmisel ja manustamisel on rohkem etappe, on suurema potentsiaaliga ravivigade tekkeks. See on kooskõlas asjaoluga, et enim raviveateid saadi Eligardi kohta, mis on ka kõige keerulisema manustamiskõlblikuks muutmise protsessiga ravim. Eligardi ravivigade

teatamismäär oli ligikaudu 10 korda suurem kui Takeda ja seotud müügiloa hoidjate turustatavate oluliselt väiksema manustamiskõlblikuks muutmise etappide arvuga kahekambriliste eeltäidetud süstalde kohta teatatud ravivigade määr (vastavalt 3 teadet 1000 patsiendiaasta kohta ja 0,35 teadet 1000 patsiendiaasta kohta). Samuti keeruka manustamiskõlblikuks muutmise protsessiga ravimi Lutrate Depot korral on teatatud ravivigade määr 1,80 teadet 1000 patsiendiaasta kohta. Ravivigade teatamismäär Novartise kontserni ravimite korral vastab 0,31 teatele 1000 patsiendiaasta kohta, samas muude implantaatide korral on teatamismäär null.

Ravivigade suurim teatamismäär Eligardi korral võib osaliselt seostatav tervishoiutöötajate suurema teadlikkusega pärast tervishoiutöötajate teatise levitamist kahel korral ja ettevõtte Astellas avaldatud koolitusmaterjalidega. Sellegipoolest saab väita, et samadel teguritel võis olla kaudne mõju ka muudele leuproreliini sisaldavatele depooravimitele, põhjustades ka nende ravivigadest teatamise määra suurenemist.

Müügiloa hoidja Astellas on aastate jooksul ravivigade riski minimeerimiseks võtnud mitu riskiminimeerimise meetet, kuid ravivigadest teatatakse endiselt, mis tõendab, et need meetmed ei ole piisavalt efektiivsed. Müügiloa hoidjal ei õnnestunud praeguse seadme asendamiseks välja töötada kahest eeltäidetud süstlast koosnevat seadet, millel oleks väiksem ravimi manustamiskõlblikuks muutmise etappide arv ja keerukus.

Arvestades nende ravivigadega seotud riskide raskust, asjaolu, et võetud riskiminimeerimismeetmed ei minimeerinud asjaomast riski piisavalt ja et teiste sama tüüpi (kahekambriliste) seadmetega leuproreliini sisaldavate depooravimite korral teatatakse ravivigadest harvem, otsustas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et uue seadme välja töötamine on kõige efektiivsem Eligardiga seotud ravivigade riski minimeerimise ja seega selle toote ebaefektiivsuse riski vähendamise meede. Seega tuleb see lisada vastavate müügilubade tingimustesse ja asjakohased muudatused tuleb esitada riiklikele pädevatele asutustele hiljemalt 31. oktoobriks 2021.

Vaheperioodil tuleb Eligardi kasutamisega seotud ravivigade riski minimeerimiseks ja arstide teadlikkuse suurendamiseks võtta tavapäraseid riskiminimeerimismeetmeid, mis hõlmavad ravimiteabe ajakohastamist. Ajakohastamine hõlmab ravimi omaduste kokkuvõtte lõikude 4.2 ja 4.4 muutmist, et teavitada tervishoiutöötajaid ravimi kasutamisega seotud potentsiaalsetest ravivigadest ja rõhutada, et ravimi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhiseid tuleb rangelt järgida. Ravivea kahtluse korral tuleb patsienti asjakohaselt jälgida.

Valdav osa ravimiga Lutrate Depot (tootja GP-Pharm ja seotud müügiloa hoidjad) ravivigadest tekkisid manustamiskõlblikuks muutmise protsessi konkreetsetes etapis. Seepärast leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 6.6 tuleb läbi vaadata, et lisada selgemad manustamiskõlblikuks muutmise juhised, ja ravimipakendit tuleb muuta, et lihtsustada tervishoiutöötajate juurdepääsu kasutusjuhiste ning rõhutada juhiste tutvumise tähtsust enne ravimi manustamiskõlblikuks muutmist ja manustamist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et praegu võetud riskiminimeerimismeetmetest piisab lisaks ravimiteabes esitatud parandustele selle ravimi ravivigade riski minimeerimiseks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et ligikaudu 45% andmebaasist EudraVigilance pärit juhtude korral puudusid algpõhjuse üksikasjaliku analüüsi läbiviimiseks vajalikud olulised andmed. Seepärast on kõigil müügiloa hoidjatel vaja teha iga teatatud ravivea juhtumi järelkontroll vastavalt ravivigade registreerimise, kodeerimise, neist teatamise ja nende hindamise heale tavale (EMA/762563/2014). Ravivigade järelkontrolli tuleb käsitada ravimiohutuse tavajärelevalvena, mille kaudu müügiloa hoidjad peavad püüdma saada esialgsest aruandest välja jäänud asjaomast teavet.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee on kõigi olemasolevate andmete läbivaatamise alusel arvamusel, et ebaefektiivsust põhjustavaid ravivigu tuleb käsitada olulise tuvastatud riskina kõigi

leuproreliini sisaldavate depooravimite korral ja see tuleb lisada olemasolevatesse riskiminimeerimiskavadesse. Riskiminimeerimiskavades tuleb vastavalt loetleda ka rakendatavad ravimiohutuse järelevalve tegevused ja riskiminimeerimismeetmed. Kui leuproreliini sisaldavale depooravimile ei koostatud ole riskiminimeerimiskava, ei ole seda vaja teha, kuid erilist tähelepanu vajava ohutusprobleemina, mida on vaja jälgida perioodiliste ohutusaruannete kaudu, tuleb lisada „ebaefektiivsust põhjustavad ravivead“. Perioodilisi ohutusaruandeid tuleb praeguse 5-aastase intervalli asemel esitada 2-aastase intervalliga.

Ravivigade teadete analüüs näitas, et vigu tegid eri tüüpi tervishoiutöötajad, näiteks arstid ja meditsiiniõed, kuid ka patsiendid. Arvestades leuproreliini sisaldavate depooravimite manustamiskõlblikuks muutmise protsessi keerukust, peavad kõik müügiloo hoidjad patsientide tehtavate ravivigade minimeerimiseks tagama, et leuproreliini sisaldavaid depooravimeid käsitsevad, valmistavad ette ja manustavad ainult neid protseduure tundvad tervishoiutöötajad. Sellest tulenevalt tuleb kõigi leuproreliini sisaldavate depooravimite ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.2 ja pakendi infolehte lõiku 3 lisada nõue, et ravimit võivad käsitseda, ette valmistada ja manustada ainult neid protseduure tundvad tervishoiutöötajad. Sellega seoses tuleb ravimiteabest kustutada kõik viited ravimi patsiendipoolsele manustamisele.

Et pärast Eligardi kohta tervishoiutöötajate teatiste levitamist on suurenenud ravivigadest teatamise sagedus, arvatakse, et need teatised on suurendanud tervishoiutöötajate teadlikkust potentsiaalsetest ravivigadest. Seega leppis ravimiohutuse riskihindamise komitee kokku levitada tervishoiutöötajate teatist, et rõhutada kõigi leuproreliini sisaldavate depooravimite manustamisel rangelt ja hoolikalt manustamiskõlblikuks muutmise protsessi hoolika järgimise tähtsust.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldjärelendus

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et leuproreliini sisaldavate depooravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne eeldusel, et ravimiteabesse tehakse muudatused ja kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta leuproreliini sisaldavate depooravimite müügilubade tingimusi.