

**Liite II**  
**Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Leuproreliiniä sisältävät depotlääkevalmisteet on tarkoitettu eturauhassyövän, rintasyövän, naisen sukupuolielinten sairauksien (kuten endometrioosin tai kohdun fibroidien) ja ennenaikaisen murrosiän hoitoon. Niitä voidaan antaa injektioina ihon alle tai lihakseen, ja niitä on saatavana implantteina esitäytetyssä ruiskussa, injektiota (liuos tai suspensio) varten tarkoitettuna kuiva-aineena ja liuottimena sekä injektiota varten tarkoitettuna kuiva-aineena ja liuottimena esitäytetyssä ruiskussa.

Näissä valmisteissa on eroja käyttövalmiiksi saattamisen ja antamisen monimutkaisuudessa ja vaiheiden määrässä. Myös lääkitysvirheiden riski on olemassa, ja siksi potilaat voivat toisinaan saada liian pienen annoksen, jolloin lääkkeen teho on puutteellinen.

E erityisen monimutkainen on Eligard-valmisteen (valmistaja Astellas) käyttövalmiiksi saattaminen, jossa on eniten vaiheita, ja siitä on saatu eniten ilmoituksia lääkitysvirheistä. Viime vuosien aikana on toteutettu useita tätä valmistetta koskevia riskinminimointitoimia. Niillä on pyritty pienentämään mahdollisesti puutteelliseen tehoon johtavien lääkitysvirheiden riskiä. Nämä toimet ovat sisältyneet perehdytysmateriaalit, terveydenhuollon ammattilaisille vuosina 2014 ja 2017 lähetetyt tiedotteet, mallivälineellä annettu koulutus, varamännän muuttaminen sekä uuden turvaneulan käyttöönotto vuonna 2019. Vuonna 2014 myyntiluvan haltija Astellas sitoutui kehittämään Eligardille uuden lääkkeenantovälineen helpottamaan käyttövalmiiksi saattamista ja lääkkeen antamista, jotta lääkitysvirheiden riski voitaisiin minimoida. Vuonna 2018 Astellas ilmoitti, ettei tämän välineen kehittäminen ollut onnistunut, koska valmisteen koostumukseen olisi pitänyt tehdä suuria muutoksia uuden välineen takia. Todettiin, että kaikista toteutetuista riskinminimointitoimista huolimatta lääkitysvirheitä koskevien ilmoitusten määrä on pysynyt suurena. Asianmukainen sääntelytoimi on siis tarpeen, jotta lääkitysvirheiden riskiä voitaisiin pienentää nykyistä paremmalla lääkkeenantovälineellä.

Lääkitysvirheitä koskevat ilmoitukset ja valmisteeseen liittyviksi ongelmiksi merkityt tapaukset eivät koske yksinomaan Eligardia vaan myös muita leuproreliiniä sisältäviä depotvalmisteita. Sellaisista leuproreliinivalmisteista, joiden lääkemuo- to on muu kuin depotvalmiste, ei ole löydetty lääkitysvirheisiin viittaavia ilmoituksia.

Saksa aloitti lääkevalvontatietojen perusteella direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn 7. kesäkuuta 2019 ja pyysi PRACia arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta leuproreliiniä sisältävien depotlääkevalmisteiden riski-hyötysuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai pitäisikö ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan, ja antamaan tieteellisen lausunnon lääkitysvirheistä ja niihin liittyvästä tehon puutteesta.

PRAC antoi 14. toukokuuta 2020 suosituksen, jonka tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) käsitteli direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

### Tiivistelmä PRACin tieteellisestä arvioinnista

Vaikka leuproreliiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty hyväksytyissä käyttöaiheissa on vahvistettu, on selvää, että lääkevalmisteen teho voi heikentyä, jos potilaat eivät saa suunniteltua annosta. On todettu useita lääkitysvirheitä, jotka ovat johtaneet aliannostukseen ja sitä kautta lääkkeen tehon puuttumiseen. Arvioitaessa lääkitysvirheisiin liittyneitä markkinoille tulon jälkeisiä turvallisuustietoja kävi ilmi, että suurimmassa osassa tapauksia, joissa käyttöaihe oli ilmoitettu, kyseisiä valmisteita käytettiin eturauhassyövän hoitoon. Kun otetaan huomioon, että eturauhassyöpä on henkeä uhkaava sairaus, lääkitysvirheistä johtuvaa tehon puutetta ei voida hyväksyä.

Tässä menettelyssä on arvioitu lääkitysvirheisiin liittyvät tapauselostukset kunkin leuproreliiniä sisältävän depotvalmisteen osalta. Arviointi perustui Eudravigilance-tietokannasta saatuihin ja myyntiluvan haltijan toimittamiin tietoihin. Lisäksi on otettu huomioon kirjallisuudesta saadut tiedot,

joita oli kuitenkin vain vähän. Spontaaneihin ilmoituksiin liittyvistä rajoituksista huolimatta tiedot osoittivat, että lääkitysvirheiden mahdollisuus on suurempi niiden valmistajien yhteydessä, joiden käyttövalmiiksi saattamisen tai antamisen vaiheet ovat monimutkaisempia tai joissa näitä vaiheita on enemmän kuin muissa valmistajissa. Tämä on linjassa sen seikan kanssa, että eniten lääkitysvirheilmoituksia on tullut Eligard-valmistajasta, jonka käyttövalmiiksi saattamisen prosessi on myös monimutkainen. Eligardia koskevien ilmoitusten määrä (3 ilmoitusta tuhatta potilasvuotta kohti) oli noin 10 kertaa suurempi kuin Takedan ja muiden myyntiluvan haltijoiden kaksisäiliöisissä esitäytetyissä ruiskuissa olevista valmistajista tehtyjen ilmoitusten määrä (0,35 ilmoitusta tuhatta potilasvuotta kohti). Takedan lääkevalmisteiden käyttövalmiiksi saattamisessa on huomattavasti vähemmän vaiheita kuin Eligardissa. Myös Lutrate Depot -valmisteen käyttövalmiiksi saattamisen prosessi on melko monimutkainen, mutta siitä on tehty vain 1,80 ilmoitusta tuhatta potilasvuotta kohti. Novartis-konsernin valmistajista tehtyjen lääkitysvirheilmoitusten määrä on 0,31 ilmoitusta tuhatta potilasvuotta kohti, ja muista implanteista ei ole tehty yhtään ilmoitusta.

Se, että eniten lääkitysvirheilmoituksia on tehty Eligardista, voi liittyä osaksi siihen, että terveydenhuollon ammattilaiset tietävät lääkitysvirheiden mahdollisuudesta nyt aiempaa paremmin, koska terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tiedote on lähetetty kahdesti ja Astellas on toimittanut aiheesta myös perehdytysmateriaalia. On myös mahdollista, että näillä tekijöillä on ollut epäsuoraa vaikutusta myös muihin leuproreliiniä sisältäviin depotvalmistajiin, mikä olisi lisännyt niistä tehtyjen ilmoitusten määrää.

Myyntiluvan haltija Astellas on toteuttanut viime vuosina useita riskinminimointitoimia lääkitysvirheiden riskin minimoimiseksi, mutta lääkitysvirheistä ilmoitetaan silti edelleen. Tämä viittaa siihen, etteivät riskinminimointitoimet ole olleet riittävän tehokkaita. Myyntiluvan haltija ei ole pystynyt kehittämään sellaista nykyisen lääkkeenantovälineen korvaavaa välinettä, jossa olisi kaksi esitäytettyä ruiskua ja jonka käyttövalmiiksi saattamisessa olisi vähemmän ja yksinkertaisempia vaiheita kuin nykyistä välinettä käytettäessä.

Kun otetaan huomioon kyseisiin lääkitysvirheisiin liittyvien riskien vakavuus ja se, ettei tätä riskiä ole voitu pienentää tarpeeksi jo toteutetuilla riskinminimointitoimilla, sekä se, että muista leuproreliiniä sisältävistä depotlääkevalmistajista, joissa on vastaavatyypinen lääkkeenantoväline (kaksi säiliötä), on ilmoitettu vähemmän lääkitysvirheitä, PRAC katsoi, että uuden lääkkeenantovälineen kehittäminen on tehokkain toimenpide, jolla voidaan pienentää Eligardiin liittyvien lääkitysvirheiden riskiä ja siten myös tämän lääkevalmisteen tehon puutteeseen johtavaa riskiä. Näin ollen se on lisättävä ehdoksi kyseisiin myyntilupiin, ja asianmukaiset muutoshakemukset on toimitettava asiaan kuuluvien jäsenvaltioiden kansallisille toimivaltaisille viranomaisille 31. lokakuuta 2021 mennessä.

Siihen saakka, kunnes uusi väline on saatavilla, tavanomaisten riskinminimointitoimien, jotka annetaan tiedoksi valmistetietoihin tehtävinä päivityksinä, katsotaan olevan tarpeellisia, jotta voitaisiin parantaa lääkäreiden tietämystä Eligardin käyttöön liittyvien lääkitysvirheiden riskin minimoimisesta. Näihin päivityksiin sisältyvät valmisteyhteenvedon kohtiin 4.2 ja 4.4 tehtävät muutokset, joiden tavoitteena on tiedottaa terveydenhuollon ammattilaisille valmisteen käyttöön liittyvien lääkitysvirheiden mahdollisuudesta ja korostaa sitä, että käyttövalmiiksi saattamista ja lääkkeen antoa koskevia ohjeita on noudatettava tarkasti. Jos on aihetta epäillä lääkitysvirhettä, potilasta on seurattava asianmukaisesti.

Suurin osa Lutrate Depot -valmistajien (valmistaja GP-Pharm ja muut myyntiluvan haltijat) liittyvistä lääkitysvirheistä osoittautui tapahtuneen tietyssä vaiheessa käyttövalmiiksi saattamisen prosessissa. Sen vuoksi PRAC katsoi, että valmisteyhteenvedon kohta 6.6 on tarkistettava selventämällä käyttövalmiiksi saattamista koskevia ohjeita. Myös valmisteen pakkausta on muutettava, jotta käyttöohjeet palvelisivat terveydenhuollon ammattilaisia nykyistä paremmin. Lisäksi valmistetiedoissa on korostettava, että on hyvin tärkeää lukea ohjeet ennen lääkkeen käyttövalmiiksi saattamista ja

antamista. PRAC katsoi, että nykyiset riskinminimointitoimet, jotka on jo toteutettu, sekä valmistetietoihin nyt ehdotettavat muutokset ovat riittävät, jotta lääkitysvirheiden riski voidaan minimoida tämän valmisteen osalta.

PRAC totesi, että perussyyanalyysiä varten tarvittavat oleelliset tiedot puuttuivat noin 45 prosentissa EudraVigilance-tietokannasta löytyneistä tapauksista. Tämän vuoksi kaikkien myyntiluvan haltijoiden on tehtävä seurantaselvitys kaikista lääkitysvirheilmoituksiin sisältyneistä tapauksista lääkitysvirheiden dokumentointia koskevaan hyvään käytäntöön liittyvien ohjeiden mukaisesti (Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of MEs (EMA/762563/2014)). Lääkitysvirhetapauksia koskevaa seurantaselvitystä on pidettävä tavanomaisena lääkevalvontatoimena, jonka avulla myyntiluvan haltijoiden on yritettävä saada tärkeää tietoa, jota alkuperäisessä ilmoituksessa ei ole ollut.

Kaikkien saatavilla olleiden tietojen arvioinnin perusteella PRAC katsoo, että ”tehon puutteeseen johtavia lääkitysvirheitä” on pidettävä tärkeänä tunnistettuna riskinä kaikkien leuproreliiniä sisältävien depotvalmisteiden osalta, ja se on lisättävä nykyisiin riskinhallintasuunnitelmiin. Toteutettavat lääkevalvontatoimet ja riskinminimointitoimet on lueteltava myös riskinhallintasuunnitelmissa. Niiden leuproreliiniä sisältävien depotvalmisteiden osalta, joille ei ole tehty riskinhallintasuunnitelmaa, sitä ei tarvitse tehdä nyt, mutta ”tehon puutteeseen johtavat lääkitysvirheet” on mainittava valmistetiedoissa erityistä huolta aiheuttavana turvallisuuskäsitteenä, jota on seurattava määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) avulla. Määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisväliä on muutettava nykyisestä viidestä vuodesta kahteen vuoteen.

Lääkitysvirheilmoitusten analyysi osoitti, että virheitä tekivät terveydenhuollon ammattilaiset, kuten lääkärit ja sairaanhoitajat, mutta myös potilaat. Koska leuproreliiniä sisältävien depotlääkevalmisteiden käyttövalmiiksi saattamisen prosessi on monimutkainen ja koska potilaiden tekemät lääkitysvirheet on voitava minimoida, kaikkien myyntiluvan haltijoiden on varmistettava, että leuproreliiniä sisältäviä depotlääkevalmisteita käsittelevät, saattavat käyttövalmiiksi ja antavat vain terveydenhuollon ammattilaiset, jotka hallitsevat nämä toimenpiteet. Siksi kaikkien leuproreliiniä sisältävien depotlääkevalmisteiden valmisteyhteenvedon kohtaan 4.2 ja pakkausselosteen kohtaan 3 on lisättävä maininta siitä, että näitä lääkevalmisteita saavat käsitellä, saattaa käyttövalmiiksi ja antaa vain terveydenhuollon ammattilaiset, jotka hallitsevat nämä toimenpiteet. Pakkausselosteista on poistettava kaikki maininnat siitä, että potilas voi ottaa lääkkeen itse.

Koska havaituista lääkitysvirheistä tehtyjen ilmoitusten määrä kasvoi sen jälkeen, kun edellinen Eligardia koskeva terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu tiedote oli lähetetty, tämän tiedotteen katsotaan parantaneen terveydenhuollon ammattilaisten tietämystä lääkitysvirheiden mahdollisuudesta. Siksi PRAC päätti, että terveydenhuollon ammattilaisille lähetetään uusi tiedote, jossa korostetaan, että kaikkien leuproreliiniä sisältävien depotlääkevalmisteiden käyttövalmiiksi saattamisen prosessia koskevia ohjeita on noudatettava tarkasti ja huolellisesti.

## **CMDh:n lausunto**

Arvioituaan PRACin suosituksen CMDh hyväksyy PRACin yleiset päätelmät ja suosituksen perusteet.

### **Päätelmät**

CMDh katsoo, että leuproreliiniä sisältävien depotlääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja edellä kuvattuihin ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Siksi CMDh suosittelee, että leuproreliiniä sisältävien depotlääkevalmisteiden myyntilupien ehtoja muutetaan.