

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Lijekovi s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin indicirani su za rak prostate, rak dojke i stanja koja utječu na ženski reproduktivni sustav (npr. endometrioza, fibroide maternice) i preuranjeni pubertet. Mogu se ubrizgati pod kožu ili u mišić te su dostupni kao implantati u napunjenoj štrcaljki, prašak i otapalo za injekciju (otopina ili suspenzija) te prašak i otapalo za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Ti se lijekovi razlikuju ovisno o složenosti i broju koraka potrebnih za rekonstituciju i primjenu te sadrže rizik od medikacijskih pogrešaka koje u nekim slučajevima uzrokuju prenisko doziranje i posljedični manjak djelotvornosti.

Postupak za rekonstituciju lijeka Eligard (poduzeća Astellas) posebno je složen. Za taj je lijek zabilježen najveći broj koraka i većina medikacijskih pogrešaka. Za taj je lijek tijekom nekoliko godina primijenjeno nekoliko mjera za minimizaciju rizika radi ublažavanja rizika od medikacijskih pogrešaka koje mogu dovesti do manjka djelotvornosti. Mjere su uključivale edukativne materijale, Pismo zdravstvenim radnicima (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC) u 2014. i 2017., osposobljavanje s ispitnim uređajem, prilagodbu klipa štrcaljke i uvod nove sigurnosne igle u 2019. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet poduzeća Astellas 2014. godine se posvetio razvoju novog uređaja koji će olakšati rekonstituciju i primjenu lijeka Eligard te smanjiti rizik od medikacijskih pogrešaka. Poduzeće Astellas 2018. je prijavilo da razvoj tog uređaja nije uspio jer je zahtijevao velike promjene u sastavu lijeka. Iako su sve mjere za minimizaciju rizika primijenjene, broj medikacijskih pogrešaka ostao je visok. Stoga je potrebna odgovarajuća regulatorna mjera za smanjenje rizika od medikacijskih pogrešaka pomoću poboljšanog uređaja za primjenu.

Prijave medikacijskih pogrešaka i slučajeva koji su kodirani kao problemi s lijekom nisu ograničene na Eligard, već su povezane i s drugim lijekovima s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin. Slučajevi medicinskih pogrešaka nisu zabilježeni za formulacije koje sadrže leuprorelin bez postupnog otpuštanja.

Dana 7. lipnja 2019. Njemačka je stoga pokrenula postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ, koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka prethodno navedenih problema na omjer koristi i rizika za lijekove s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin i izdavanje preporuke o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno oduzeti ili ukinuti te o donošenju znanstvenog mišljenja o medikacijskim pogreškama i povezanim manjkom djelotvornosti.

PRAC je 14. svibnja 2020. donio preporuku koju je zatim razmatrao CMDh u skladu s člankom 107.k Direktive 2001/83/EZ.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Iako su utvrđene koristi od lijekova koji sadrže leuprorelin u odobrenim indikacijama, očigledno je da djelotvornost liječenja može biti ugrožena ako bolesnici ne prime odgovarajuću dozu. Zabilježene su brojne medikacijske pogreške koje su dovele do preniskog doziranja i posljedičnog manjka djelotvornosti. Procjena sigurnosnih podataka u vezi s medikacijskim pogreškama iz aktivnosti nakon stavljanja u promet pokazala je da su u većini slučajeva s dostupnim podatcima o indikaciji lijekovi korišteni za liječenje raka prostate. Uzimajući u obzir da je rak prostate smrtonosna bolest, medikacijske pogreške koje ugrožavaju djelotvornost nisu prihvatljive.

Zabilježeni slučajevi medikacijskih pogrešaka procijenjeni su za svaki lijek s postupnim otpuštanjem koji sadrži leuprorelin na temelju podataka dohvaćenih iz baze podataka EudraVigilance, podataka koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet i ograničenih podataka u literaturi. Unatoč ograničenjima spontanog prijavljivanja, podatci su pokazali da za lijekove sa složenijim ili brojnijim

koracima za rekonstituciju u pripremi i primjeni postoji veća mogućnost za medikacijske pogreške. To je u skladu s činjenicom da je najveći broj prijava medikacijskih pogrešaka zabilježen za lijek Eligard, koji je ujedno lijek koji ima najsloženiji postupak rekonstitucije. Stopa prijavljivanja za lijek Eligard bila je približno deset puta veća u usporedbi s stopom prijavljivanja za formulacije s dvostrukom napunjenom štrcaljkom tvrtke Takeda i povezanih nositelja odobrenja za stavljanje u promet koji imaju znatno manje koraka za rekonstituciju (tri prijave na 1000 godina po bolesniku u odnosu na 0,35 prijava na 1000 godina po bolesniku). U pogledu lijeka Lutrate Depot koji također ima složen postupak rekonstitucije, stopa prijavljivanja iznosi 1,80 prijava na 1000 godina po bolesniku. Stopa prijavljivanja lijekova nositelja odobrenja za stavljanje u promet iz grupacije Novartis iznosi 0,31 na 1000 godina po bolesniku, dok je stopa prijavljivanja za druge implantate nula.

Najviša stopa prijavljivanja za nositelje odobrenja za stavljanje u promet zabilježena je za lijek Eligard. To bi se moglo djelomično objasniti sve većom osviještenosti zdravstvenih radnika koji su dvaput dobili Pismo zdravstvenim radnicima i edukativne materijale od poduzeća Astellas. Međutim, moglo bi se zaključiti da su isti čimbenici možda imali neizravan učinak i na druge lijekove s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin, što je dovelo i do povećanja njihove stope prijavljivanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje u promet poduzeća Astellas tijekom godina primijenio je nekoliko mjera za minimizaciju rizika od medikacijskih pogrešaka. Unatoč tomu, medikacijske se pogreške i dalje prijavljuju, što pokazuje da te mjere za minimizaciju rizika nisu dovoljno učinkovite. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije uspio razviti uređaj s dvije napunjene štrcaljke i manjim brojem koraka te manje složenim koracima za rekonstituciju koji bi zamijenio sadašnji uređaj.

Uzimajući u obzir ozbiljnost rizika povezanih s tim medikacijskim pogreškama, činjenica da primijenjene mjere za minimizaciju rizika nisu dovoljno ublažile rizik te da je za druge lijekove s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin i imaju takvu vrstu uređaja (dvokomorni uložak) zabilježeno manje medikacijskih pogrešaka, PRAC je zaključio da je razvoj novog uređaja najučinkovitija mjera za smanjenje rizika od medikacijskih pogrešaka povezanih s lijekom Eligard i smanjenje rizika od manjka djelotvornosti tog lijeka. Stoga bi se to trebalo kao uvjet uvrstiti u odgovarajuće odobrenje za stavljanje u promet te bi se relevantne izmjene trebale podnijeti relevantnim nadležnim nacionalnim tijelima do 31. listopada 2021.

Smatra se da je za prijelazno razdoblje obavezna primjena rutinskih mjera za minimizaciju rizika u obliku ažuriranja informacija o lijeku kako bi se podigla svijest liječnika o smanjenju rizika od medikacijskih pogrešaka pri primjeni lijeka Eligard. Ta ažuriranja uključuju izmjene dijelova 4.2 i 4.4 u sažetku opisa svojstava radi obavješćivanja zdravstvenih radnika o mogućim medikacijskim pogreškama koje su povezane s primjenom lijeka te uputama za rekonstituciju i primjeni kojih se potrebno strogo pridržavati. Ako postoji sumnja na medikacijsku pogrešku, potrebno je pažljivo nadzirati bolesnika.

Većina medicinskih pogrešaka povezanih s lijekom Lutrate Depot (tvrtke GP-Pharm i povezanih nositelja odobrenja za stavljanje u promet) otkrila je da do pogreški dolazi tijekom određenog koraka u postupku pripreme. Stoga PRAC smatra da je potrebno ažurirati dio 6.6 sažetka opisa svojstava i uvrstiti jasnije upute za rekonstituciju, prilagoditi pakiranje lijeka kako bi zdravstveni radnici lakše pristupili uputama za uporabu te naglasiti važnost čitanja uputa prije rekonstitucije i primjene. PRAC je zaključio da su mjere za minimizaciju rizika koje se trenutačno primjenjuju, zajedno s dopunama informacija o lijeku koje se preporučuju, dovoljne za smanjenje rizika od medikacijskih pogrešaka za ovaj lijek.

PRAC je napomenuo da ključni podatci potrebni za provedbu detaljne analize uzroka nedostaju u približno 45 % slučajeva dobivenih iz baze podataka EudraVigilance. Stoga se od svih nositelja odobrenja za stavljanje u promet traži provedba naknadnih kontrola za svaku prijavljenu medikacijsku pogrešku na temelju vodiča s dobrim praksama za bilježenje, kodiranje, izvješćivanje i procjenu

medikacijskih pogrešaka (EMA/762563/2014). Naknadna kontrola slučajeva s medikacijskim pogreškama trebala bi se provoditi kao rutinska farmakovigilancijska aktivnost pomoću koje bi nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebali dobiti relevantne podatke koji nisu navedeni u početnom izvješću.

Na temelju pregleda svih dostupnih podataka, PRAC-ovo je mišljenje da se „medikacijske pogreške koje uzrokuju manjak djelotvornosti“ trebaju smatrati važnim utvrđenim rizikom za sve lijekove s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin te se trebaju uključiti u postojeće planove za minimizaciju rizika. Primjenjive aktivnosti farmakovigilancije i mjere za minimizaciju rizika treba navesti u planovima za minimizaciju rizika. Za lijekove s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin bez plana za minimizaciju rizika ne mora se napraviti plan, ali se za njih treba navesti da postoji mogućnost „medikacijskih pogrešaka koje uzrokuju manjak djelotvornosti“ kao posebno zabrinjavajući sigurnosni problem koji se treba pratiti u periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka (PSUR). Treba se razmotriti učestalost podnošenja PSUR-a sa sadašnjih pet godina na dvije godine.

Analiza izvješća o medikacijskim pogreškama pokazala je da su pogreške počinili različiti zdravstveni radnici, kao što su liječnici i medicinske sestre, ali i bolesnici. Uzimajući u obzir složenost postupka rekonstitucije lijekova s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin te da bi se smanjio broj medikacijskih pogrešaka koje čine bolesnici, svi nositelji odobrenja za stavljanje u promet trebaju osigurati da lijekovima s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin rukuju, te takve lijekove pripremaju ih i primjenjuju samo zdravstveni radnici koji su upoznati s tim postupcima. Stoga se u dio 4.2 sažetka opisa svojstava i dio 3. uputa o lijeku za sve lijekove s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin treba dodati izjava o tome da lijekom mogu rukovati, pripremati ga i primjenjivati samo zdravstveni radnici koji su upoznati s tim postupcima. U tom pogledu svaku uputu u informacijama o lijeku o samostalnoj primjeni treba izbrisati.

Uzimajući u obzir veću stopu medikacijskih pogrešaka koje su primijećene nakon prethodnog slanja Pisma zdravstvenim radnicima za lijek Eligard, smatra se da su izravne Pisma zdravstvenim radnicima podigle osviještenost zdravstvenih radnika u vezi s mogućim medikacijskim pogreškama. Stoga je PRAC donio odluku o slanju Pisma zdravstvenim radnicima radi naglašavanja važnosti strogog i pažljivog praćenja postupka rekonstitucije za sve lijekove s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin.

Stajalište CMDh-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

Opći zaključak

Slijedom toga, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijekova s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

CMDh stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove s postupnim otpuštanjem koji sadrže leuprorelin.