

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A leuporelint tartalmazó depot gyógyszerek prosztaták, emlőrák és a női reprodukciós rendszert érintő állapotok (pl. endometriózis, méhmióma), valamint korai serdülés esetén javallottak. Szubkután vagy intramuszkuláris injekcióként alkalmazhatók, és az alábbi formákban elérhetők: implantátum előretöltött fecskendőben, por és oldószer (oldatos vagy szuszpenziós) injekcióhoz, illetve por és oldószer injekcióhoz előretöltött fecskendőben.

Ezek a készítmények a feloldás és beadás lépéseinek bonyolultságában és számában különböznek, és esetükben fennáll a gyógyszerelési hiba kockázata, ami néhány esetben elégtelen adagoláshoz és ennek következtében hatástalansághoz vezet.

Az Eligard (az Astellas terméke) feloldásának folyamata különösen bonyolult – ezt kell a legtöbb lépésben elvégezni, és a gyógyszerelési hibák többségét e termék kapcsán jelentették. A potenciálisan hatástalansághoz vezető gyógyszerelési hibák kockázatának csökkentése érdekében számos kockázatminimalizáló intézkedést (RMM) vezettek be erre a készítményre vonatkozóan az évek során, ezen belül tájékoztató anyagokat, 2014-ben és 2017-ben egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató leveleket (DHPC-k), hatóanyagot nem tartalmazó eszközzel folyó oktatást, a dugattyú módosítását, valamint egy új biztonsági tű 2019-es bevezetését. A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH), az Astellas 2014-ben kötelezettséget vállalt az Eligard új eszközének kifejlesztésére, hogy a feloldása és beadása egyszerűbb legyen, és ezáltal csökkenjen a gyógyszerelési hibák kockázata. Az Astellas 2018-ban azt jelentette, hogy ennek az eszköznek a kifejlesztése a készítmény összetételében e módosításhoz szükséges, jelentős változtatások miatt megghiúsult. Megállapítást nyert, hogy az összes RMM végrehajtása ellenére magas maradt a gyógyszerelési hibákról szóló jelentések száma. Ezért megfelelő szabályozási intézkedésre van szükség ahhoz, hogy egy tökéletesített beadó eszköz révén csökkentsék a gyógyszerelési hibák kockázatát.

A gyógyszerelési hibákról és a termékpanaszként kódolt esetekről szóló jelentések nem korlátozódnak az Eligard-ra, hanem más leuporelint tartalmazó depot készítményekre is vonatkoznak. A leuporelin nem depot gyógyszerformái esetében nem azonosítottak gyógyszerelési hibára utaló eseteket.

2019. június 7-én Németország ezért a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a leuporelint tartalmazó depot gyógyszerek előny-kockázat profiljára, továbbá fogalmazza meg ajánlását azzal kapcsolatban, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszsek vagy visszavonják-e, és adjon tudományos véleményt a gyógyszerelési hibákról és az ezekkel összefüggő hatástalanságról.

2020. május 14-én a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CMDh megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Bár a jóváhagyott javallatukban igazolt a leuporelint tartalmazó gyógyszerek előnye, nyilvánvaló, hogy a kezelés hatásosságát veszélyezteti, ha a betegek nem kapják meg a szándék szerinti adagot. Több olyan gyógyszerelési hibára derült fény, amely elégtelen adagoláshoz vezetett, és ennek következtében hatástalansággal járt. A gyógyszerelési hibákkal kapcsolatos, forgalomba hozatal utáni biztonságossági adatok azt jelezték, hogy azoknak az esetek nagy részében, amelyeknél információ állt rendelkezésre a javallatról, az érintett készítményeket a prosztaták kezelésére alkalmazták. Figyelembe véve, hogy a prosztaták életveszélyes betegség, a gyógyszerelési hiba miatt veszélybe kerülő hatásosság nem elfogadható.

Az EudraVigilance (EV) adatbázisból származó, a MAH-ok által benyújtott és a korlátozott, szakirodalomban szereplő adatok alapján értékelték a gyógyszerelési hibákról szóló eseteleírásokat az

egyes leuprorelint tartalmazó depot készítményekre nézve. A spontán jelentések korlátai ellenére az adatok azt mutatták, hogy a gyógyszerelési hibák lehetősége nagyobb azon készítmények esetében, amelyek elkészítése és beadása során a feloldás lépései bonyolultabbak vagy számuk magasabb. Ez összhangban áll azzal a ténnyel, hogy a legtöbb, gyógyszerelési hibáról szóló jelentés az Eligard-ról érkezett, amely egyben a legbonyolultabb feloldási lépésekkel jellemezhető készítmény is. Az Eligard esetében a jelentések aránya körülbelül 10-szer magasabb volt, mint a Takeda és kapcsolódó MAH-ok kétkamrás előretöltött fecskendő (DPS) alkalmazó gyógyszerformái esetében, amelyeknél jelentősen kevesebb lépés szükséges a feloldáshoz (3 jelentés/1000 betegév, illetve 0,35 jelentés/1000 betegév). Ami a Lutrate Depot-t, egy hasonlóan bonyolult feloldási folyamatú készítményt illeti, a jelentési arány 1,80 jelentés/1000 betegév. A Novartis csoport készítményei esetében a gyógyszerelési hibák jelentési aránya 0,31/1000 betegévnek felel meg, míg más implantátumoknál a jelentési arány nulla.

A gyógyszerelési hibák Eligard kapcsán észlelt, legmagasabb jelentési aránya részben az egészségügyi szakemberek fokozott tudatosságának köszönhető a DHPC levél kétszeri kiküldése és az Astellas tájékoztató anyagainak rendelkezésre bocsátása után. Azzal is lehet azonban érvelni, hogy ugyanezek a tényezők közvetett hatással lehettek a többi, leuprorelint tartalmazó depot készítményre is, ami ezeknél is növelhette a jelentési arányt.

Az Astellas MAH-ként az évek során számos RMM-et vezetett be a gyógyszerelési hibák kockázatának minimálisra csökkentése érdekében, ám továbbra is érkeznek jelentések gyógyszerelési hibákról, ami az említett RMM-ek nem kielégítő eredményességét jelzik. A MAH két előretöltött fecskendővel, valamint kevesebb és kevésbé bonyolult feloldási lépéssel sikertelenül próbált olyan eszközt kifejleszteni, amely felválthatná a jelenlegi eszközt.

Figyelembe véve az említett gyógyszerelési hibákkal összefüggő kockázatok súlyosságát, annak tényét, hogy a végrehajtott RMM-ek nem minimalizálták kielégítően ezt a kockázatot, és az ilyen típusú (kétkamrás) eszközzel alkalmazott, többi leuprorelintartalmú készítménynél kevesebb gyógyszerelési hibát jelentettek, a PRAC úgy ítéli meg, hogy egy új eszköz kifejlesztése a legeredményesebb mód az Eligard-dal összefüggő gyógyszerelési hibák kockázatának minimalizálására és ezáltal a készítmény ebből eredő hatástalanságával kapcsolatos kockázat csökkentésére. Következésképpen ezt feltételként kell szerepeltetni az adott forgalomba hozatali engedélyekben, és a megfelelő módosításokat az érintett nemzeti illetékes hatóságokhoz 2021. október 31-ig be kell nyújtani.

A köztes időszakban a kísérőiratok aktualizálása formájában rutinjellegű RMM-eket ítélnak szükségesnek annak érdekében, hogy növeljék az orvosok tudatosságát az Eligard alkalmazásával összefüggő gyógyszerelési hibák kockázatának minimalizálása érdekében. Az aktualizálás magában foglalja az alkalmazási előírás (SmPC) 4.2 és 4.4 pontjának módosítását, hogy tájékoztassa az egészségügyi szakembereket a készítmény alkalmazásával összefüggő gyógyszerelési hibák lehetőségéről, és felhívja a figyelmet, hogy a feloldásra és a beadásra vonatkozó utasításokat szigorúan be kell tartani. Gyógyszerelési hiba gyanúja esetén a beteget megfelelően monitorozni kell.

A Lutrate Depot-hoz (a GP-Pharm és kapcsolódó MAH-ok terméke) társuló gyógyszerelési hibák többségéről azt állapították meg, hogy ezek az elkészítés folyamatának egy meghatározott lépése során következtek be. A PRAC ezért úgy ítélte meg, hogy az SmPC 6.6 pontját felül kell vizsgálni, hogy egyértelműbb utasításokat tartalmazzon a feloldásra nézve, és a készítmény csomagolását úgy kell módosítani, hogy az egészségügyi szakemberek számára megkönnyítse a hozzáférést a használati utasításhoz, és felhívja a figyelmet annak fontosságára, hogy az utasításokat a feloldás és a beadás előtt elolvassák. A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a betegtájékoztató javasolt módosításaival együtt a végrehajtott aktuális RMM-ek elegendőek a gyógyszerelési hibák kockázatának minimalizálására e készítmény esetén.

A PRAC megállapította, hogy az EV-ből származó esetek körülbelül 45%-ánál hiányoznak a részletes okozati elemzés elvégzéséhez szükséges, nélkülözhetetlen adatok. Ezért az összes MAH-ot felkérlik,

hogyan végezzék el a gyógyszerelési hibák valamennyi jelentett esetének utánpótlását, a gyógyszerelési hibák dokumentálásának, kódolásának, jelentésének és értékelésének helyes gyakorlatáról szóló útmutató szerint (EMA/762563/2014). A gyógyszerelési hibák eseteinek utánpótlását rutin farmakovigilancia-tevékenységnek kell tekinteni, amelynek révén a MAH-oknak törekedniük kell az első jelentésben nem szereplő, lényeges információ megszerzésére.

Az összes rendelkezésre álló adat áttekintése alapján a PRAC véleménye az, hogy a „hatástalanságot eredményező gyógyszerelési hibákat” az összes, leuprorelint tartalmazó depot készítmény lényeges azonosított kockázatának kell tekinteni, és szerepeltetni kell a meglévő kockázatminimalizáló tervekben (RMP-k). Az alkalmazandó farmakovigilancia-tevékenységeket és kockázatminimalizáló intézkedéseket ennek megfelelően fel kell sorolni az RMP-kben. Azon leuprorelintartalmú depot készítmények esetében, amelyeknél nincs érvényben levő RMP, ennek bevezetése nem szükséges, de a „hatástalanságot eredményező gyógyszerelési hibákat” különös aggodalomra okot adó biztonságossági problémaként kell szerepeltetni, amelyeket időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR-ok) révén kell nyomon követni. A PSUR-ok benyújtásának gyakoriságát a jelenlegi 5 évről 2 évre kell módosítani.

A gyógyszerelési hibákról szóló jelentések elemzése azt mutatta, hogy az egészségügyi szakemberek különböző típusai, így orvosok és nővérek is vétettek hibákat, ugyanakkor betegek is. Figyelembe véve a leuprorelint tartalmazó depot gyógyszerek feloldási folyamatának bonyolultságát, valamint a betegek által elkövetett gyógyszerelési hibák minimálisra csökkentése érdekében az összes MAH-nak biztosítani kell, hogy a leuprorelint tartalmazó depot gyógyszereket kizárólag olyan egészségügyi szakemberek kezeljék, készítsék el és adják be, akik jártasak az említett műveletekben. Ennek megfelelően az SmPC 4.2 pontját és a betegájékoztató 3. pontját valamennyi, leuprorelint tartalmazó depot gyógyszer esetében azzal a szöveggel kell kiegészíteni, hogy a készítményt kizárólag az e műveletekben jártas egészségügyi szakemberek kezelhetik, készíthetik el és adhatják be. E tekintetben a betegájékoztatóból törölni kell minden hivatkozást arra, hogy a beteg saját maga végezze a beadást.

Figyelembe véve, hogy az Eligard-ra vonatkozó, előző DHPC levél kiküldése után a gyógyszerelési hibák jelentési arányának növekedését figyelték meg, úgy ítélték meg, hogy a DHPC levelek hatására nőtt az egészségügyi szakemberek tudatossága a gyógyszerelési hibák lehetőségével kapcsolatban. A PRAC így egyetértett egy DHPC levél kiküldésével, amelyben az összes leuprorelintartalmú depot gyógyszerre vonatkozóan felhívják a figyelmet a feloldási folyamat szigorú és gondos követésének fontosságára.

A CMDh álláspontja

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CMDh egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

Átfogó következtetés

A CMDh ennek következtében úgy véli, hogy a leuprorelint tartalmazó depot gyógyszerek előny-kockázat profilja a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett továbbra is kedvező.

A CHMP ezért a leuprorelint tartalmazó depot gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.