

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

I medicinali contenenti leuprorelina a rilascio prolungato (depot) sono indicati per il cancro della prostata, il cancro della mammella e le affezioni che interessano il sistema riproduttivo femminile (ad es. endometriosi, fibromi dell'utero) e la pubertà anticipata. Possono essere iniettati per via sottocutanea o intramuscolare e sono disponibili come impianti in siringa preriempita, polvere e solvente per preparazione iniettabile (soluzione o sospensione) e polvere e solvente per preparazione iniettabile in siringa preriempita.

Questi prodotti si differenziano per la complessità e il numero di passaggi di ricostituzione e somministrazione e comportano il rischio di errori terapeutici, portando in alcuni casi a sottodosaggio e di conseguenza a una mancanza di efficacia.

Il processo di ricostituzione di Eligard (di Astellas) è particolarmente complesso, visto il maggior numero di passaggi coinvolti e la prevalenza di errori terapeutici segnalati. Per questo prodotto, nel corso degli anni, sono state messe in atto varie attività di minimizzazione del rischio al fine di limitare il rischio di errori terapeutici che potrebbero condurre a mancanza di efficacia, inclusi materiali educazionali, comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) nel 2014 e 2017, formazione con dispositivo fittizio, modifica dello stantuffo e introduzione di un nuovo ago di sicurezza nel 2019. Nel 2014, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Astellas si è impegnato a sviluppare un nuovo dispositivo per Eligard al fine di facilitare la ricostituzione e la somministrazione, e pertanto ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici. Nel 2018, Astellas ha riferito del mancato sviluppo di detto dispositivo a causa di importanti variazioni nella composizione del prodotto, necessarie per questa modifica. È stato osservato che, nonostante l'attuazione di tutte le attività di minimizzazione del rischio, il numero di segnalazioni di errori terapeutici è rimasto elevato. Pertanto si rende necessaria un'azione di regolamentazione adeguata, al fine di ridurre il rischio di errori terapeutici, attraverso un dispositivo di somministrazione perfezionato.

Le segnalazioni di errori terapeutici e di casi codificati come problemi di prodotto non si limitano a Eligard, ma riguardano anche altri prodotti a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina. Nessun caso indicativo di errori terapeutici è stato riscontrato per formulazioni contenenti leuprorelina non depot.

In data 7 giugno 2019, la Germania ha quindi presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare l'impatto dei suddetti dubbi sul rapporto rischi/benefici dei medicinali a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti e di fornire un parere scientifico sugli errori terapeutici e sulla mancanza di efficacia associata.

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 14 maggio 2020 che è stata quindi esaminata dal CMDh, ai sensi dell'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Sebbene siano dimostrati i benefici dei medicinali contenenti leuprorelina nelle indicazioni approvate, è evidente che l'efficacia del trattamento può essere compromessa se i pazienti non ricevono la dose prevista. Sono stati rilevati numerosi errori terapeutici che hanno portato a sottodosaggio e che erano di conseguenza associati a mancanza di efficacia. La valutazione dei dati di sicurezza post-immissione in commercio relativi agli errori terapeutici ha indicato che nella maggior parte dei casi in cui erano disponibili informazioni sull'indicazione, i prodotti coinvolti erano utilizzati nel trattamento del cancro della prostata. Considerato che il cancro della prostata è una malattia potenzialmente letale, la compromissione dell'efficacia a causa di errori terapeutici non è accettabile.

Sono state valutate le segnalazioni di errori terapeutici per ciascun prodotto a rilascio prolungato (depot) contenente leuprorelina sulla base di dati estratti dalla banca dati EudraVigilance (EV), inviati dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, e di dati limitati attraverso la letteratura. Nonostante i limiti della segnalazione spontanea, i dati hanno mostrato che i prodotti con un numero più complesso o più elevato di passaggi di ricostituzione nella loro preparazione e somministrazione presentano maggiori possibilità di errori terapeutici. Ciò è in linea con il fatto che il numero più elevato di segnalazioni di errori terapeutici riguardava Eligard, che è anche il prodotto con il processo di ricostituzione più complesso. Il tasso di segnalazione per Eligard era circa 10 volte superiore rispetto a quello di formulazioni con due siringhe preriempite (DPS) di Takeda e titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio affiliati, che presentano un numero significativamente inferiore di passaggi di ricostituzione (3 segnalazioni/1000 pazienti-anno contro 0,35 segnalazioni/1000 pazienti-anno, rispettivamente). Per quanto riguarda Lutrate Depot, un prodotto che presenta anch'esso un certo livello di complessità nel suo processo di ricostituzione, il tasso di segnalazione è pari a 1,80 segnalazioni/1000 pazienti-anno. Il tasso di segnalazione di errori terapeutici dei prodotti del gruppo Novartis corrisponde a 0,31/1000 pazienti-anno, mentre per gli altri impianti il tasso di segnalazione è zero.

Il più elevato tasso di segnalazione di errori terapeutici con Eligard potrebbe essere attribuito in parte alla maggiore sensibilizzazione degli operatori sanitari a seguito della diffusione raddoppiata di DHPC e di materiali educazionali forniti da Astellas. Tuttavia, è possibile sostenere che gli stessi fattori potrebbero aver avuto un impatto indiretto anche sugli altri prodotti a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina, causando un aumento dei loro tassi di segnalazione.

Nel corso degli anni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio Astellas ha messo in atto varie attività di minimizzazione del rischio al fine di ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici; tuttavia, questi ultimi vengono ancora segnalati, il che indica che dette attività di minimizzazione del rischio non sono sufficientemente efficaci. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio non è riuscito a sviluppare un dispositivo con due siringhe preriempite e passaggi di ricostituzione meno numerosi e complessi in sostituzione dell'attuale dispositivo.

Tenuto conto della gravità dei rischi associati a questi errori terapeutici, del fatto che le attività di minimizzazione del rischio messe in atto non hanno sufficientemente limitato tale rischio e che altri medicinali a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina che presentano questo tipo di dispositivo (a doppia camera) hanno riportato un minor numero di errori terapeutici, il PRAC ha ritenuto che lo sviluppo di un nuovo dispositivo costituisca l'attività più efficace per ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici associati a Eligard e quindi limitare il conseguente rischio di mancanza di efficacia di questo prodotto. Pertanto, dovrebbe essere incluso come condizione per le rispettive autorizzazioni all'immissione in commercio e le relative variazioni dovrebbero essere presentate alle pertinenti autorità nazionali competenti (ANC) entro il 31 ottobre 2021.

Nel periodo intermedio, le attività di minimizzazione del rischio di routine sotto forma di aggiornamenti delle informazioni sul prodotto sono ritenute necessarie per sensibilizzare i medici al fine di ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici associati all'uso di Eligard. Questi aggiornamenti includono modifiche ai paragrafi 4.2 e 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) per informare gli operatori sanitari dei possibili errori terapeutici associati all'uso del prodotto e sottolineare che le istruzioni per la ricostituzione e la somministrazione devono essere rigorosamente seguite. Quando si sospetta un errore terapeutico, il paziente deve essere monitorato in modo appropriato.

La maggior parte degli errori terapeutici associati a Lutrate Depot (di GP-Pharm e titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio associati) ha rivelato che questi si sono verificati durante un passaggio specifico del processo di preparazione. Pertanto, il PRAC ha ritenuto che il paragrafo 6.6 del riassunto delle caratteristiche del prodotto debba essere rivisto per includere istruzioni più chiare per la

ricostituzione e che il confezionamento del prodotto debba essere modificato al fine di facilitare l'accesso alle istruzioni per l'uso per gli operatori sanitari e sottolineare l'importanza di leggere le istruzioni prima della ricostituzione e della somministrazione. Il PRAC ha concluso che le attuali attività di minimizzazione del rischio attuate insieme alle modifiche alle informazioni sul prodotto proposte sono sufficienti a ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici per questo prodotto.

Il PRAC ha osservato che i dati essenziali necessari per eseguire un'analisi dettagliata delle cause profonde erano assenti in circa il 45 % dei casi estratti da EV. Pertanto, a tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio è richiesto di eseguire un follow-up di ciascun caso segnalato di errori terapeutici secondo la guida sulle buone pratiche in materia di registrazione, codifica, segnalazione e valutazione degli errori terapeutici (EMA/762563/2014). Il follow-up dei casi di errori terapeutici deve essere considerato come un'attività di farmacovigilanza di routine attraverso la quale i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio dovrebbero cercare di ottenere informazioni pertinenti non fornite nella segnalazione iniziale.

Sulla base dell'esame di tutti i dati disponibili, il PRAC ritiene che gli "errori terapeutici che comportano una mancanza di efficacia" debbano essere considerati come un importante rischio identificato per tutti i prodotti a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina e debbano essere inclusi nei piani di gestione del rischio (RMP) esistenti. Le attività di farmacovigilanza applicabili e le attività di minimizzazione del rischio devono essere elencate nei piani di gestione del rischio di conseguenza. I prodotti a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina che non dispongono di un RMP, non sono tenuti ad adottarlo, ma devono includere "errori terapeutici che comportano una mancanza di efficacia" come un problema di sicurezza di particolare interesse che deve essere monitorato attraverso rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR). La frequenza di presentazione degli PSUR deve essere riveduta dagli attuali cinque anni a due anni.

L'analisi delle segnalazioni di errori terapeutici ha mostrato che diversi tipi di operatori sanitari hanno commesso errori, come medici e infermieri, ma anche i pazienti. Data la complessità del processo di ricostituzione dei medicinali a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina e al fine di ridurre al minimo gli errori terapeutici eseguiti dai pazienti, tutti i titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio devono garantire che i medicinali a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina siano manipolati, preparati e somministrati solo da operatori sanitari che hanno familiarità con tali procedure. Pertanto, nel paragrafo 4.2 del RCP e nel paragrafo 3 del foglio illustrativo di tutti i medicinali a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina deve essere aggiunta una frase secondo cui il prodotto deve essere manipolato, preparato e somministrato solo da operatori sanitari che hanno familiarità con queste procedure. A questo proposito, nelle informazioni sul prodotto deve essere eliminato qualsiasi riferimento all'autosomministrazione da parte del paziente.

Dato il tasso di segnalazione di errori terapeutici più elevato, osservato dopo la precedente diffusione di DHPC per Eligard, si ritiene che le DHPC abbiano avuto un impatto nel sensibilizzare gli operatori sanitari sulla possibilità di errori terapeutici. Pertanto, il PRAC ha convenuto circa la diffusione di una DHCP al fine di sottolineare l'importanza di seguire rigorosamente e attentamente il processo di ricostituzione per tutti i medicinali a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina.

Posizione del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Conclusione generale

Il CMDh, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina resti favorevole, fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto e alle condizioni.

Pertanto, il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a rilascio prolungato (depot) contenenti leuprorelina.