

II priedas
Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Depo formos vaistiniai preparatai, kurių sudėtyje yra leuprorelino, skirti prostatos vėžiui, krūties vėžiui ir su ankstyva lytine branda bei moters reprodukcinė sistema susijusioms ligoms (pvz., endometriozei, gimdos fibromoms) gydyti. Jie gali būti švirkščiami po oda arba į raumenis ir tiekiami užpildytuose švirkštuose implantų forma, taip pat miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui arba suspensijai forma ir užpildytuose švirkštuose miltelių ir tirpiklio injekciniam tirpalui forma.

Šie preparatai skiriasi vienas nuo kito paruošimo ir švirkštimo proceso sudėtingumu ir tam padaryti reikalingų veiksmų skaičiumi. Juos vartojant galima suklysti. Kartais per klaidą pacientui sušvirkščiamą pernelyg maža dozė ir vaisto terapinis poveikis būna nepakankamas.

Eligard (sukurtas bendrovės „Astellas“) paruošimo procesas yra ypač sudėtingas, nes ruošiant šį vaistinį preparatą reikia atlikti daugiausia veiksmų ir dauguma klaidų, apie kurias pranešta, yra susijusios su šiuo preparatu. Per kelerius metus įgyvendintos kelios šio preparato rizikos mažinimo priemonės, kad būtų kuo mažiau preparato vartojimo klaidų, dėl kurių vaisto terapinis poveikis gali būti nepakankamas, įskaitant mokomąją medžiagą, 2014 m. ir 2017 m. išplatintus tiesioginius pranešimus sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), mokymą naudoti švirkštimo priemonę, stūmoklio kotelio pakeitimą ir nuo 2019 m. naudojamą naują adatą su apsauga. 2014 m. registruotojas, bendrovė „Astellas“ įsipareigojo sukurti naują Eligard švirkštimo priemonę, kad paruošti ir sušvirkšti šį vaistinį preparatą būtų paprasčiau ir klaidų pasitaikytų kuo mažiau. 2018 m. „Astellas“ pranešė, kad šios švirkštimo priemonės sukurti nepavyko, nes tam buvo būtina iš esmės pakeisti preparato sudėtį. Pastebėta, kad nors buvo taikomos rizikos mažinimo priemonės, pranešimų apie padarytas klaidas nemažėjo. Todėl būtina imtis atitinkamų reguliavimo priemonių, kad patobulinus švirkštimo priemonę sumažėtų preparato vartojimo klaidų pavojus.

Pranešimai apie klaidas ir atvejus, kurie koduojami kaip su preparatu susijusios problemos, siejami ne tik su Eligard, bet ir su kitais depo formos preparatais, kurių sudėtyje yra leuprorelino. Su ne depo formos leuprorelino preparatais susijusių preparato vartojimo klaidų nenustatyta.

Todėl 2019 m. birželio 7 d. Vokietija, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, inicijavo Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą kreipimosi procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų susirūpinimą keliančių klausimų poveikį depo formos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, naudos ir rizikos santykiui ir pateikti rekomendaciją, ar atitinkamų registracijos pažymėjimų galiojimas turi būti paliktas, pakeistas, sustabdytas ar atšauktas, taip pat pateikti mokslinę nuomonę dėl vaistinių preparatų vartojimo klaidų ir nepakankamo terapinio poveikio suklydus.

2020 m. gegužės 14 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią, vadovaudamasi Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, vėliau apsvaustė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Nors pagal patvirtintas indikacijas vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, nauda įrodyta, akivaizdu, kad pacientams negavus numatytos dozės, gydymo veiksmingumas gali būti nepakankamas. Atsižvelgta į atvejus, kai per klaidą pacientui buvo sušvirkšta per maža vaisto dozė ir dėl to gydymo veiksmingumas buvo nepakankamas. Po vaistų pateikimo rinkai surinktų su vaistinių preparatų vartojimo klaidomis susijusių saugumo duomenų vertinimas parodė, kad dauguma atvejų, kai informacija apie indikaciją buvo prieinama, tokiais atvejais šiais preparatais buvo gydomas prostatos vėžys. Atsižvelgiant į tai, kad prostatos vėžys yra gyvybei pavojinga liga, mažesnis terapinis poveikis dėl preparato vartojimo klaidų yra nepriimtinas.

Remiantis duomenų bazėje „EudraVigilance“ surinktais, taip pat registruotojų pateiktais duomenimis ir literatūroje rasta negausiais duomenimis, įvertinti su kiekvienu depo formos vaistiniu preparatu, kurio sudėtyje yra leuprorelino, susiję pranešimai apie vaistinių preparatų vartojimo klaidas. Nepaisant spontanių pranešimų trūkumų, šie duomenys atskleidė, kad daugiau vaistinių preparatų vartojimo klaidų padaroma tada, kai gydoma preparatais, kurių paruošimas ir švirkštimas sudėtingesnis arba apima daugiau veiksmų. Ši išvada atitinka tai, kad daugiausia pranešimų apie vaistinių preparatų vartojimo klaidas gauta dėl Eligard, kurio paruošimo procesas yra sudėtingiausias. Pranešimų dėl Eligard gauta maždaug 10 kartų daugiau nei dėl dvigubuose užpildytuose švirkštuose tiekiamų bendrovės „Takeda“ ir susijusių įmonių sukurtų preparatų, kuriems paruošti reikia atlikti gerokai mažiau veiksmų (gauti atitinkamai 3 pranešimai/1 000 pacientų metų plg. su 0,35 pranešimo/1 000 pacientų metų). Dėl Lutrate Depot – preparato, kurio paruošimo procesas taip pat sudėtingas, gauta 1,8 pranešimo/1 000 pacientų metų. Pranešimų dėl „Novartis“ grupės sukurtų preparatų rodiklis atitinka 0,31/1 000 pacientų metų, o dėl kitų implantų – 0.

Tai, kad daugiausia pranešimų apie preparatų vartojimo klaidas gauta dėl Eligard, galima iš dalies susieti su didesniu sveikatos priežiūros specialistų informuotumu du kartus išplatinus tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams ir su „Astellas“ pateikta mokomąja medžiaga. Vis dėlto galima teigti, kad tie patys veiksniai galėjo turėti netiesioginės įtakos pranešimams ir dėl kitų depo formos preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, todėl su jais susijusių pranešimų skaičius taip pat turėjo padidėti.

Nors registruotojas, bendrovė „Astellas“, per kelerius metus įgyvendino kelias rizikos mažinimo priemones vartojimo klaidų pavojui sumažinti, pranešimų apie tokias klaidas vis dar gaunama, o tai rodo, kad šios rizikos mažinimo priemonės nepakankamai veiksmingos. Registruotojui nepavyko sukurti švirkštimo priemonės iš dviejų užpildytų švirkštų, kurią naudojant preparato paruošimas būtų ne toks sudėtingas ir apimtų mažiau veiksmų.

Atsižvelgdamas į tai, kad su šiomis preparato vartojimo klaidomis susijusi rizika rimta, taip pat į tai, kad įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių nepakako šiai rizikai sumažinti, ir į tai, kad dėl kitų depo formos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino ir kuriems sušvirkšti naudojama tokio tipo švirkštimo priemonė (su dviguba kamera), gaunama mažiau pranešimų apie preparato vartojimo klaidas, PRAC laikėsi nuomonės, kad naujos švirkštimo priemonės sukūrimas yra veiksmingiausia priemonė siekiant sumažinti Eligard vartojimo klaidų pavojų, o kartu ir pavojų, kad šio vaistinio preparato terapinis poveikis bus nepakankamas. Todėl ši sąlyga turi būti įtraukta į atitinkamus registracijos pažymėjimus ir iki 2021 m. spalio 31 d. atitinkamoms nacionalinėms kompetentingoms institucijoms turi būti pateiktos paraiškos dėl atitinkamų registracijos pažymėjimų sąlygų pakeitimo.

Pereinamuoju laikotarpiu būtina taikyti įprastines rizikos mažinimo priemones, t. y. atnaujinti preparato informacinius dokumentus, siekiant didinti gydytojų informuotumą, kad sumažėtų Eligard vartojimo klaidų pavojus. Atnaujinant preparato informacinius dokumentus reikia iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santraukos 4.2 ir 4.4 skyriuose pateiktą informaciją, kad sveikatos priežiūros specialistai būtų informuoti apie galimas klaidas, susijusias su šio preparato vartojimu, ir būtų atkreiptas dėmesys į tai, kad būtina griežtai laikytis vaistinio preparato paruošimo ir švirkštimo instrukcijos. Įtariant preparato vartojimo klaidą, reikia tinkamai stebėti paciento būklę.

Peržiūrėjus daugumą Lutrate Depot (sukurto bendrovės „GP-Pharm“ ir susijusių registruotojų) vartojimo klaidų, nustatyta, kad jos padarytos tam tikrame šio vaistinio preparato ruošimo proceso etape. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia pataisyti preparato charakteristikų santraukos 6.6 skyrių – jame turi būti aiškesnė vaistinio preparato ruošimo instrukcija, o preparato pakuotė turi būti pakeista taip, kad naudojimo instrukcija sveikatos priežiūros specialistams būtų aiškiai matoma ir būtų atkreiptas dėmesys į tai, kad prieš ruošiant ir švirkščiant vaistinį preparatą svarbu šią instrukciją perskaityti. PRAC priėjo prie išvados, kad šiuo metu taikomų rizikos mažinimo priemonių,

įgyvendinamų kartu su pasiūlytais preparato informacinių dokumentų pakeitimais, pakanka šio preparato vartojimo klaidų pavojui sumažinti.

PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad maždaug 45 proc. atvejų, kurie įrašyti į duomenų bazę „EudraVigilance“, trūksta esminių duomenų išsamiai pagrindinės priežasties analizei atlikti. Todėl visų registruotojų prašoma, vadovaujantis Klaidų registravimo, kodavimo, pranešimo ir vertinimo gerosios patirties vadovu (EMA/762563/2014), atlikti kiekvienos klaidos, apie kurią pranešama, tolesnę kontrolę. Klaidų tolesnė kontrolė turėtų būti laikoma įprasta farmakologinio budrumo veikla, kurią vykdydami registruotojai turėtų stengtis surinkti atitinkamą informaciją, kuri nebuvo pateikta pirminiame pranešime.

Remdamasis visų turimų duomenų peržiūros rezultatais, PRAC laikosi nuomonės, kad „klaidas, dėl kurių gydymas tampa nepakankamai veiksmingas“, reikia laikyti nustatytu svarbiu visų depo formos preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, keliamu pavojumi ir šią informaciją reikia įtraukti į esamus rizikos mažinimo planus. Į rizikos mažinimo planus atitinkamai reikia įtraukti atitinkamus farmakologinio budrumo veiksmus ir taikytinas rizikos mažinimo priemones. Depo formos preparatams su leuprorelinu, neturintiems rizikos mažinimo plano, tokio plano parengti nereikia, bet į periodiškai atnaujinamus saugumo protokolus (PSUR) kaip ypatingą susirūpinimą keliantį saugumo klausimą reikia įrašyti „klaidas, dėl kurių gydymas tampa nepakankamai veiksmingas“. PSUR pateikimo terminas turi būti sutrumpintas nuo 5 iki 2 metų.

Išanalizavus pranešimus apie preparato vartojimo klaidas, nustatyta, kad klaidų padarė net tik įvairaus lygio sveikatos priežiūros specialistai, pvz., gydytojai ir slaugytojai, bet ir pacientai. Atsižvelgdami į sudėtingą depo formos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, ruošimo procesą ir siekdami sumažinti pacientų daromų preparato vartojimo klaidų, visi registruotojai turi užtikrinti, kad depo formos vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra leuprorelino, tvarkytų, ruošų ir pacientams švirkštų tik šias procedūras gerai išmanantys sveikatos priežiūros specialistai. Todėl visų depo formos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių ir pakuotės lapelio 3 skyrių reikia papildyti informacija, kad preparatą turi tvarkyti, ruošti ir pacientams švirkšti tik šias procedūras gerai išmanantys sveikatos priežiūros specialistai. Šiuo tikslu bet kokią preparato informaciniuose dokumentuose esančią informaciją apie tai, kad pacientas gali pats susišvirkšti vaistą, reikia išbraukti.

Atsižvelgiant į tai, kad išplatinus ankstesnį tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams dėl Eligard, gauta daugiau pranešimų apie preparato vartojimo klaidas, manoma, kad tiesioginiai pranešimai sveikatos priežiūros specialistams padidino jų informuotumą apie galimas preparato vartojimo klaidas. Taigi PRAC sutarė, kad dėl visų depo formos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, reikia išplatinti tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, siekiant atkreipti dėmesį į tai, jog svarbu griežtai ir atidžiai laikytis jų ruošimo nurodymų.

CMD(h) sutarimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritaria bendrosioms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta rekomendacija.

Bendroji išvada

Dėl šios priežasties CMD(h) laikosi nuomonės, kad depo formos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau aprašytos sąlygos.

Todėl CMD(h) rekomenduoja keisti depo formos vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra leuprorelino, registracijos pažymėjimų sąlygas.