

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

Leiporelīnu saturošas depo zāles ir indicētas prostatas vēža, krūts vēža un tādu slimību gadījumā, kas ietekmē sieviešu reproduktīvo sistēmu (piemēram, endometrioze, dzemdes fibroīdi) un agrīno pubertāti. Tās var ievadīt ar zemādas vai intramuskulāru injekciju, un tās ir pieejamas kā implantī pilnšjircē, kā pulveris un šķīdinātājs injekcijām (šķīduma vai suspensijas pagatavošanai) un kā pulveris un šķīdinātājs injekcijām pilnšjircē.

Šie preparāti atšķiras pēc to sagatavošanas un ievadīšanas darbību sarežģītības un skaita un rada zāļu lietošanas kļūdu (ZLK) risku, kas dažos gadījumos ir izraisījis nepietiekamas devas ievadīšanu un attiecīgi — efektivitātes trūkumu (*LoE*).

*Eligard* (ražotājs *Astellas*) sagatavošanas process ir īpaši sarežģīts, ietver vislielāko skaitu darbību, un lielākā daļa ZLK ir ziņotas par šīm zālēm. Attiecībā uz šīm zālēm gadu gaitā ir tikuši ieviesti vairāki riska mazināšanas pasākumi (*RMM*), lai novērstu ZLK risku, kas potenciāli var izraisīt *LoE*, tostarp izglītojošie materiāli, vēstules veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) 2014. un 2017. gadā, apmācība ar ierīces imitāciju, virzuļa stieņa pārveidojumi un jaunas drošības adatas ieviešana 2019. gadā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) *Astellas* 2014. gadā apņēmas izstrādāt jaunu ierīci zālēm *Eligard*, lai atvieglotu to sagatavošanu un ievadīšanu un tādējādi mazinātu ZLK risku. *Astellas* 2018. gadā ziņoja, ka šīs ierīces izstrāde ir bijusi nesekmīga, jo šādu pārveidojumu dēļ būtu nepieciešams būtiski mainīt zāļu sastāvu. Tika norādīts, ka, neraugoties uz visiem ieviestajiem *RMM*, ziņoto ZLK skaits joprojām ir augsts. Tāpēc ir nepieciešama atbilstoša regulatīvā rīcība, lai mazinātu ZLK risku, uzlabojot ievadīšanas ierīci.

Ziņojumi par ZLK un gadījumiem, kas kodēti kā problēmas ar zālēm, neaprobežojas tikai ar *Eligard*, bet attiecas arī uz citām leiporelīnu saturošām depo zālēm. Netika atrasts neviens uz ZLK norādošs gadījums ar leiporelīna preparātiem, kas nav depo formā.

Tāpēc 2019. gada 7. jūnijā Vācija saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu uzsāka procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem, un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekšminēto bažu ietekmi uz leiporelīnu saturošu depo zāļu ieguvuma un riska attiecību un sniegt ieteikumu, vai attiecīgās reģistrācijas apliecības ir jāsauglabā, jāmaina, vai to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā, kā arī sniegt zinātnisko atzinumu par ZLK un saistīto efektivitātes trūkumu.

*PRAC* 2020. gada 14. maijā pieņēma ieteikumu, ko saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu izskatīja Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*CMDh*).

### ***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Kaut gan ir noteikts leiporelīnu saturošu zāļu sniegtais ieguvums to apstiprinātajās indikācijās, ir skaidrs, ka tad, ja pacienti nesāņem paredzēto devu, ārstēšanas efektivitāte var būt apdraudēta. Ir konstatētas vairākas ZLK, kas izraisa nepietiekamas devas ievadīšanu un attiecīgi ir saistītas ar *LoE*. Ar ZLK saistīto pēcreģistrācijas drošuma datu novērtējums liecināja, ka vairumā gadījumu, kad bija pieejama informācija par indikāciju, attiecīgās zāles tika izmantotas prostatas vēža ārstēšanā. Tā kā prostatas vēzis ir dzīvībai bīstama slimība, pasliktināta efektivitāte ZLK dēļ nav pieļaujama.

Tika izvērtēti ZLK gadījumu ziņojumi par katrām leiporelīnu saturošajām depo zālēm, pamatojoties uz datiem no *EudraVigilance* (EV) datubāzes, RAĪ iesniegtajiem datiem un ierobežotajiem datiem no zinātniskajām publikācijām. Neskatoties uz spontānās ziņošanas ierobežojumiem, dati liecina, ka zālēm, kurām ir sarežģītākas vai daudzskaitlīgākas sagatavošanas un ievadīšanas darbības, ir lielāks potenciālais ZLK risks. Tas atbilst faktam, ka visaugstākais ZLK ziņojumu skaits tika saņemts par zālēm *Eligard*, kas ir arī zāles ar vissarežģītāko sagatavošanas procesu. Par *Eligard* tika saņemts apmēram 10 reizes vairāk ziņojumu nekā par divkāršās pilnšjirces (DPŠ) preparātiem, ko ražojis uzņēmums

*Takeda* un ar to saistītie RAĪ un kuriem ir daudz mazāk sagatavošanas darbību (attiecīgi 3 ziņojumi/1000 pacientu gados pret 0,35 ziņojumiem/1000 pacientu gados). Par *Lustrate Depo*, zālēm, kurām arī ir sarežģīts sagatavošanas process, tika saņemti 1,80 ziņojumi/1000 pacientu gados. Par *Novartis* grupas ražotajām zālēm saņemto ZLK ziņojumu rādītājs atbilst 0,31/1000 pacientu gados, bet citiem implantiem ziņošanas rādītājs ir nulle.

Uz *Eligard* attiecināmais visaugstākais ZLK ziņošanas rādītājs daļēji var būt skaidrojams ar veselības aprūpes speciālistu (VAS) uzlabotu informētību pēc tam, kad uzņēmums *Astellas* divreiz izplatīja *DHPC* un nodrošināja izglītojošos materiālus. Tomēr var izvirzīt argumentu, ka šiem pašiem faktoriem var būt bijusi netieša ietekme arī uz citām leiprorelīnu saturošām depo zālēm, arī tām izraisot paaugstinātu ziņošanas rādītāju.

RAĪ *Astellas* gadu gaitā ir ieviesis vairākus *RMM*, lai mazinātu ZLK risku, taču joprojām tiek ziņots par ZLK, apliecinot, ka šie *RMM* nav pietiekami efektīvi. RAĪ neizdevās izstrādāt ierīci ar divām pilnšjircēm un mazāk sarežģītām sagatavošanas darbībām, ar ko aizstāt pašreizējo ierīci.

Nemot vērā ar šīm ZLK saistīto risku nopietnību, to, ka ieviestie *RMM* nav pietiekami mazinājuši šo risku un par citām leiprorelīnu saturošām depo zālēm, kurām ir šāda veida ierīce (ar divām kamerām), ir saņemts mazāk ZLK ziņojumu, *PRAC* uzskatīja, ka jaunas ierīces izstrāde ir visefektīvākais pasākums ar *Eligard* saistīto ZLK risku mazināšanai un attiecīgi šo zāļu nepietiekamas efektivitātes riska mazināšanai. Tāpēc tas jāiekļauj kā nosacījums attiecīgajās reģistrācijas apliecībās, un līdz 2021. gada 31. oktobrim jāiesniedz vajadzīgās izmaiņas valstu kompetentajām iestādēm (*NCA*).

Tika atzīts, ka starplaikā ir nepieciešams veikt ierastos *RMM*, kas izpaužas kā zāļu informācijas atjaunināšana, lai veicinātu ārstu izpratni par ZLK riska mazināšanu saistībā ar *Eligard* lietošanu. Šie atjauninājumi ietver grozījumus zāļu apraksta 4.2. un 4.4. apakšpunktā, lai informētu VAS par potenciālām ZLK saistībā ar zāļu lietošanu un uzsvērtu, ka ir stingri jāievēro norādījumi par zāļu sagatavošanu un ievadīšanu. Ja ir aizdomas par ZLK, pacienti ir atbilstoši jāuztrauga.

Tika konstatēts, ka lielākā daļa ZLK saistībā ar *Lustrate Depot* (no *GP-Pharm* un saistītajiem RAĪ) ir radušās konkrētā sagatavošanās procesa darbībā. Tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka zāļu apraksta 6.6. apakšpunkts ir jāgroza, tajā iekļaujot skaidrākus norādījumus par sagatavošanu, un zāļu iepakojums ir jāpārveido, lai atvieglotu piekļuvi VAS paredzētām lietošanas instrukcijām un uzsvērtu, ka ir svarīgi izlasīt instrukcijas pirms zāļu sagatavošanas un ievadīšanas. *PRAC* secināja, ka pašlaik ieviestie *RMM* kopā ar ierosinātajiem grozījumiem zāļu informācijā ir pietiekami, lai šīm zālēm mazinātu ZLK risku.

*PRAC* norādīja, ka aptuveni 45 % no EV atrastajiem gadījumiem trūka nozīmīgu datu, lai varētu veikt detalizētu pamatcēloņu analīzi. Tāpēc visiem RAĪ tiek prasīts veikt katra ziņotā ZLK gadījuma apsekošanu saskaņā ar Labas prakses pamācību par ZLK reģistrēšanu, kodēšanu, ziņošanu un novērtēšanu (EMA/762563/2014). ZLK gadījumu apsekošana ir uzskatāma par ierastu farmakovigilances darbību, ar kuru RAĪ jācenšas iegūt vajadzīgo informāciju, kas nav sniegta sākotnējā ziņojumā.

Pēc visu pieejamo datu izskatīšanas *PRAC* atzīst, ka "zāļu lietošanas kļūdas, kas izraisa efektivitātes trūkumu", ir uzskatāmas par nopietnu identificēto risku attiecībā uz visām leiprorelīnu saturošām depo zālēm, tāpēc tās jāiekļauj esošajos riska mazināšanas plānos (RMP). RMP ir attiecīgi jānorāda piemērojams farmakovigilances darbības un riska mazināšanas pasākumi. Leiprorelīnu saturošām depo zālēm, kam nav RMP, tas nav jāievieš, bet "zāļu lietošanas kļūdas, kas izraisa efektivitātes trūkumu" ir jānorāda kā īpaši uztraucoša drošuma problēma, kura jāuztrauga ar periodiski atjauninājumiem drošuma ziņojumiem (PADZ). PADZ iesniegšanas biežums no pašreizējiem pieciem gadiem ir jāmaina uz diviem gadiem.

ZLK ziņojumu analīze liecina, ka kļūdas ir pieļāvuši gan dažādu veidu VAS, piemēram, ārsti un medmāsas, gan arī pacienti. Ņemot vērā leiprorelīnu saturošo depo zāļu sagatavošanas procesa sarežģītību un mērķi mazināt pacientu pieļautās ZLK, visiem RAĪ jānodrošina, lai ar leiprorelīnu saturošām depo zālēm rīkotos, tās sagatavotu un ievadītu tikai veselības aprūpes speciālisti, kuri pārzina šīs procedūras. Tādēļ visu leiprorelīnu saturošo depo preparātu zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā un zāļu lietošanas instrukcijas 3. punktā ir jāpievieno paziņojums, ka ar zālēm rīkoties, tās sagatavot un ievadīt drīkst tikai veselības aprūpes speciālisti, kuri pārzina šīs procedūras. Šajā saistībā no lietošanas instrukcijas jādzēš visas norādes par pašievadīšanu, ko veic pacients.

Ņemot vērā paaugstināto ZLK ziņošanas līmeni, kas novērots pēc iepriekšējā *Eligard DHPC* izplatīšanas, tiek uzskatīts, ka *DHPC* ir veicinājušas VAS izpratni par potenciālajām ZLK. Tāpēc *PRAC* ir vienojusies par *DHCP* izplatīšanu, lai uzsvērtu, ka ir svarīgi stingri un rūpīgi ievērot visu leiprorelīnu saturošo depo zāļu sagatavošanas procesu.

### ***CMDh* nostāja**

*CMDh* ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

### ***Vispārējais secinājums***

*CMDh* attiecīgi uzskata, ka leiprorelīnu saturošo depo zāļu ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti grozījumi zāļu informācijā un tiek ievēroti iepriekš aprakstītie nosacījumi.

Tāpēc *CMDh* iesaka veikt izmaiņas leiprorelīnu saturošo depo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumos.