

Anness II
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Prodotti mediċinali depot li fihom Leuprorelin huma indikati għal kanċer tal-prostata, kanċer tas-sider u kundizzjonijiet li jaffettwaw is-sistema riproduttiva tan-nisa (eż. endometrijozi, fibrojdi fl-utru) u pubertà bikrija. Jistgħu jiġu injettati taħt il-ġilda jew go muskolu u huma disponibbli bħala impjanti f'siringa mimlija għal-lest, fi trab u f'solvent għall-injezzjoni (soluzzjoni jew sospensjoni) u trab u solvent għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest.

Dawn il-prodotti huma differenti fil-kumplessità u fin-numru ta' passi għar-rikostituzzjoni u l-amministrazzjoni u jgħorru r-riskju għal żbalji fil-medikazzjoni (MEs, medication errors), li f'xi każijiet iwasslu għal dożaġġ inqas u konsegwentement nuqqas ta' effikaċja (LoE, lack of efficacy).

Il-proċess għar-rikostituzzjoni ta' Eligard (minn Astellas) huwa partikolarment kumpless, bl-ogħla numru ta' passi involuti u l-maġġoranza tal-MEs irrapportati għal dan il-prodott. Għal dan il-prodott, matul is-snin, ġew implimentati diversi miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju (RMMs, risk minimisation measures) biex jitnaqqas ir-riskju ta' MEs li potenzjalment iwasslu għal LoE inkluż materjal edukattiv, Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa (DHPCs) fl-2014 u l-2017, taħriġ b'apparat finta, modifikazzjoni tal-virga tal-plaġer u l-introduzzjoni ta' labra ġdida ta' sigurtà fl-2019. Fl-2014, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) Astellas impenja ruħu biex jiżviluppa apparat ġdid għal Eligard biex jiffaċilita r-rikostituzzjoni u l-amministrazzjoni u għalhekk biex jimminimizza r-riskju tal-MEs. Fl-2018, Astellas rrapporta li l-iżvilupp ta' dan l-apparat falla minħabba bidliet kbar fl-għamla tal-prodott meħtieġa għal din il-modifikazzjoni. Ġie nnotat li minkejja l-RMMs kollha implimentati, in-numru ta' rapporti tal-MEs baqa' għoli. Għalhekk, hemm il-ħtieġa ta' azzjoni regolatorja xierqa sabiex jitnaqqas ir-riskju tal-MEs permezz ta' apparat ta' amministrazzjoni mtejjeb.

Ir-rapporti tal-MEs u każijiet ikklassifikati bħala kwistjonijiet ta' prodotti mhumieks limitati għal Eligard, iżda jikkonċernaw ukoll prodotti oħra ta' depot li fihom leuprorelin. Ma nkiseb l-ebda każ indikattiv ta' MEs għal formulazzjonijiet mhux depot ta' leuprorelin.

Għalhekk, fis-7 ta' Ġunju 2019, il-Ġermanja tat bidu għal referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE bħala riżultat ta' *data* tal-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq, fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali ta' depot li fihom leuprorelin u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati u jagħti opinjoni xjentifika dwar l-MEs u n-nuqqas ta' effikaċja assoċjata.

Il-PRAC adotta rakkomandazzjoni, fl-14 ta' Mejju 2020 li dak iż-żmien kienet ikkunsidrata mis-CMDh, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Għalkemm il-benefiċċju tal-prodotti mediċinali li fihom leuprorelin fl-indikazzjonijiet approvati tagħhom huwa stabbilit, huwa evidenti li l-effikaċja tal-kura tista' tkun kompromessa jekk il-pazjenti ma jirċevux id-doża maħsuba. Ġew innotati għadd ta' MEs li wasslu għal dożaġġ baxx u konsegwentement assoċjati ma' LoE. Il-valutazzjoni tad-*data* dwar is-sigurtà ta' wara t-tqegħid fis-suq relatata mal-MEs indikat li fil-maġġoranza tal-każijiet fejn kien hemm informazzjoni disponibbli dwar l-indikazzjoni, il-prodotti involuti ntuzaw fil-kura tal-kanċer tal-prostata. Meta jitqies li l-kanċer tal-prostata huwa marda ta' theddida għall-ħajja, effikaċja kompromessa minħabba l-MEs mhijiex aċċettabbli.

Ir-rapporti ta' każijiet tal-MEs kienu vvalutati għal kull prodott depot li fih leuprorelin abbażi tad-*data* miksuba mill-bażi tad-*data* tal-EudraVigilance (EV), ippreżentata mill-MAHs u *data* limitata permezz tad-dokumentazzjoni. Minkejja l-limitazzjonijiet ta' rapportar spontanju, id-*data* wriet li l-prodotti b'numru aktar kumpless jew ogħla ta' passi ta' rikostituzzjoni fil-preparazzjoni u fl-amministrazzjoni tagħhom għandhom aktar potenzjal għal MEs. Dan huwa konformi mal-fatt li nkiseb l-ogħla numru ta'

rapporti ta' MEs għal Eligard, li huwa wkoll il-prodott bl-aktar proċess ta' rikostituzzjoni kumpless. Ir-rata ta' rapportar għal Eligard, kienet ta' madwar 10 darbiet oghla meta mqabbla mar-rata ta' rapportar tal-formulazzjonijiet tas-siringa mimlija għal-lest doppja (DPS, dual-prefilled syringe) minn Takeda u MAHs affiljati, li għandhom ferm anqas passi ta' rikostituzzjoni għar-rikostituzzjoni (3 rapporti/1000 sena tal-pazjent meta mqabbla ma' 0.35 rapport/1000 sena tal-pazjent, rispettivament). Fir-rigward ta' Lutrate Depot, prodott b'livell ta' kumplessità wkoll fil-proċess ta' rikostituzzjoni tiegħu, ir-rata ta' rapportar hija 1.80 rapporti/1000 sena ta' pazjent. Ir-rata ta' rapportar tal-MEs tal-prodotti tal-grupp ta' Novartis tikkorrispondi għal 0.31/1000 sena tal-pazjenti, filwaqt li għal impjanti oħrajn ir-rata ta' rapportar hija nulla.

L-ogħla rata ta' rappurtar ta' MEs b'Eligard, tista' tkun parzjalment attribwita għall-għarfien miżjud tal-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professionals) wara d-doppju tad-disseminazzjoni tad-DHPC u l-materjali edukattivi pprovduti minn Astellas. Madankollu, wieħed jista' jargumenta li l-istess fatturi seta' kellhom impatt indirett ukoll għall-prodotti depot li fihom leuporelin l-oħrajn li jikkawżaw zieda fir-rati ta' rapportar tagħhom ukoll.

L-MAH Astellas matul is-snin implimenta bosta RMMs biex jimminimizza r-riskju ta' MEs, madankollu, MEs għadhom qed jiġu rrapportati, u dan jindika li dawn l-RMMs mhumex effettivi biżżejjed. L-MAH naqas milli jiżviluppa apparat b'żewġ siringi mimlija għal-lest u b'inqas passi ta' rikostituzzjoni li huma inqas kumplessi li jieħdu post l-apparat attwali.

Filwaqt li qies is-serjetà tar-riskji assoċjati ma' dawn il-MEs, il-fatt li l-RMMs implimentati ma rnexxilhomx inaqqsu dan ir-riskju b'mod suffiċjenti u li prodotti mediċinali depot oħrajn li fihom leuporelin li għandhom dan it-tip ta' apparat (kompartimenti doppji) għandhom inqas MEs irrapportati, il-PRAC ikkunsidra li l-iżvilupp ta' apparat ġdid huwa l-miżura l-aktar effettiva biex jitnaqqas ir-riskju ta' MEs assoċjati ma' Eligard u għalhekk biex jitnaqqas ir-riskju li jirriżulta ta' nuqqas ta' effikaċja ta' dan il-prodott. Għalhekk, din għandha tkun inkluża bħala kundizzjoni għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rispettivi u l-varjazzjonijiet rilevanti għandhom jiġu ppreżentati lill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti rilevanti (NCAs) sal-31 ta' Ottubru 2021.

Fil-perjodu interim, l-RMMs ta' rutina fil-forma ta' aġġornamenti fl-informazzjoni dwar il-prodott huma meqjusin neċessarji sabiex jiżied l-għarfien tat-tobba biex jitnaqqas ir-riskju ta' MEs assoċjati mal-użu ta' Eligard. Dawn l-aġġornamenti jinkludu emendi fis-sezzjonijiet 4.2 u 4.4 tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) biex jinfurmaw lill-HCPs għall-potenzjal ta' MEs assoċjati mal-użu tal-prodott u jenfasizzaw li l-istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni u l-għoti għandhom ikunu segwiti strettament. Meta ikun hemm suspett ta' ME, il-pazjent għandu jiġi ssorveljat b'mod xieraq.

Il-maġġoranza tal-MEs assoċjati ma' Lutrate Depot (minn GP-Pharm u MAHs assoċjati) żvelaw li seħħew matul pass speċifiku tal-proċess ta' preparazzjoni. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li sezzjoni 6.6 tal-SmPC għandha tiġi riveduta sabiex tinkludi struzzjonijiet iktar ċari għar-rikostituzzjoni u l-imballaġġ tal-prodott għandu jiġi mmodifikat sabiex jiġi ffaċilitat l-aċċess għall-istruzzjonijiet għall-użu għall-HCPs u jenfasizza l-importanza tal-qari tal-istruzzjonijiet qabel ir-rikostituzzjoni u l-għoti. Il-PRAC ikkonkluda li l-RMMs attwali implimentati flimkien mal-emendi proposti fil-PI, huma biżżejjed biex jitnaqqas ir-riskju tal-MEs għal dan il-prodott.

Il-PRAC innota li d-*data* essenzjali meħtieġa biex issir analiżi dettaljata tal-kawża ewlenija kienet nieqsa f'madwar 45 % tal-każijiet li nkisbu mill-EV. Għaldaqstant, il-MAHs kollha huma mitluba jwettqu segwitu ta' kull każ irrapportat ta' MEs skont il-gwida ta' Prattika tajba dwar ir-registrazzjoni, il-kodifikazzjoni, ir-rappurtar u l-valutazzjoni tal-MEs (EMA/762563/2014). Is-segwitu tal-każijiet tal-MEs għandu jittqies bħala attività ta' rutina ta' farmakovigilanza li permezz tagħha l-MAHs għandhom jippruvaw jiksibu informazzjoni rilevanti li ma gietx ipprovduta fir-rapport inizjali.

Abbażi tar-reviżjoni tad-*data* kollha disponibbli, il-PRAC huwa tal-opinjoni li 'żbalji fil-medikazzjoni li jirriżultaw fin-nuqqas ta' effikaċja' għandhom jitqiesu bħala riskju identifikat importanti għall-prodotti kollha depot li fihom leuprorelin u għandhom jiġu inklużi fi pjanijiet ta' minimizzazzjoni tar-riskju eżistenti (RMPs). Attivitàjiet ta' farmakoviġilanza u miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskji applikabbli għandhom ikunu elenkati fl-RMPs kif xieraq. Prodotti depot li fihom Leuprorelin li ma għandhomx RMP fis-sehħ, ma għandhomx għalfejn jintroduċuh, iżda għandhom jinkludu 'żbalji fil-medicina li jirriżultaw f'nuqqas ta' effikaċja' bħala kwistjoni ta' sigurtà ta' tħassib speċjali li jeħtieġ li tiġi sorveljata permezz ta' rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSURs). Il-frekwenza tas-sottomissjoni ta' PSUR għandha tiġi riveduta minn 5 snin attwali għal sentejn.

L-analiżi tar-rapporti tal-MEs uriet li tipi differenti ta' HCPs wettqu żbalji bħal tobba u infermiera, iżda pazjenti wkoll. Minhabba l-kumplessità tal-proċess ta' rikostituzzjoni tal-prodotti mediċinali depot li fihom leuprorelin u sabiex jiġu minimizzati l-MEs imwettqa mill-pazjenti, il-MAHs kollha, għandhom jiżguraw li l-prodotti mediċinali depot li fihom leuprorelin jiġu mmaniġġjati, ippreparati u jingħataw biss minn professjonisti tal-kura tas-saħħa li huma familjari ma' dawn il-proċeduri. Għalhekk, dikjarazzjoni li l-prodott għandu jiġi mmaniġġjat, ippreparat u għandu jingħataw biss minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa li huma familjari ma' dawn il-proċeduri għandha tiżdied fis-sezzjoni 4.2 tal-SmPC u fis-sezzjoni 3 tal-PL tal-prodotti mediċinali kollha li fihom leuprorelin. F'dan ir-rigward, kwalunkwe referenza fil-PI dwar awto-amministrazzjoni mill-pazjent għandha tithassar.

Minhabba r-rata ogħla ta' rapportar tal-MEs osservata wara d-disseminazzjoni tad-DHPC preċedenti għal Eligard, huwa kkunsidrat li d-DHPCs kellhom impatt biex iqajmu l-għarfien tal-HCPs dwar il-potenzjal ta' MEs. Għalhekk, il-PRAC qabel dwar it-tixrid ta' DHCP sabiex jenfasizza l-importanza li l-proċess ta' rikostituzzjoni jiġi segwit strettament u b'attenzjoni, għall-prodotti mediċinali kollha depot li fihom leuprorelin.

Il-pożizzjoni tas-CMDh

Wara li eżamina mill-ġdid ir-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Konklużjoni ġenerali

Bħala konsegwenza, is-CMDh jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali depot li fihom leuprorelin jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u fil-kondizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk is-CMDh jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termeni tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti mediċinali depot li fihom leuprorelin.