

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten zijn geïndiceerd voor prostaatkanker, borstkanker en aandoeningen die van invloed zijn op het vrouwelijk voortplantingssysteem (bijvoorbeeld endometriose, vleesbomen) en vroege puberteit. Ze kunnen subcutaan of intramusculair worden geïnjecteerd en zijn verkrijgbaar in de vorm van implantaten in voorgevulde spuit, poeder en oplosmiddel voor injectie (oplossing of suspensie) en poeder en oplosmiddel voor injectie in voorgevulde spuit.

Deze producten verschillen wat betreft het aantal reconstitutie- en toedieningsstappen en de complexiteit van deze stappen, en brengen een risico op medicatiefouten met zich mee, wat in sommige gevallen leidt tot onderdosering en daardoor tot een gebrek aan werkzaamheid ('lack of efficacy' - LoE).

Het reconstitutieproces voor Eligard (van Astellas) is bijzonder complex en bestaat uit het grootste aantal stappen, en de meeste meldingen van medicatiefouten hebben betrekking op dit product. Voor dit product zijn in de loop der jaren verschillende risicobeperkende maatregelen ingevoerd om het risico op medicatiefouten die mogelijk tot LoE leiden, te verkleinen, waaronder voorlichtingsmateriaal, een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners ('Direct Healthcare Professional Communication' - DHPC) in 2014 en 2017, training met een nephulpmiddel, aanpassing van de zuiger en de invoering van een nieuwe veiligheidsnaald in 2019. In 2014 zegde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen Astellas toe een nieuw hulpmiddel voor Eligard te ontwikkelen om de reconstitutie en toediening te vergemakkelijken en zo het risico op medicatiefouten tot een minimum te beperken. In 2018 meldde Astellas dat de ontwikkeling van dit hulpmiddel was mislukt als gevolg van belangrijke veranderingen in de samenstelling van het product die noodzakelijk waren voor deze wijziging. Er werd opgemerkt dat het aantal meldingen van medicatiefouten ondanks de invoering van alle risicobeperkende maatregelen hoog bleef. Er zijn derhalve passende regulerende maatregelen nodig om het risico op medicatiefouten te verkleinen door middel van een verbeterd toedieningsmiddel.

De meldingen van medicatiefouten en als productgerelateerde kwesties gecodeerde gevallen betreffen niet alleen Eligard maar ook andere depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten. Voor niet-depotformuleringen van leuproreline werden geen gevallen gevonden die wezen op medicatiefouten.

Duitsland zette daarom op 7 juni 2019 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking, en verzocht het PRAC de invloed van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten te beoordelen, een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en wetenschappelijk advies te verstrekken over de medicatiefouten en het daarmee samenhangende gebrek aan werkzaamheid.

Het PRAC stelde op 14 mei 2020 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Hoewel het voordeel van geneesmiddelen die leuproreline bevatten voor de goedgekeurde indicaties is vastgesteld, is het duidelijk dat de werkzaamheid van de behandeling mogelijk vermindert als de patiënten de beoogde dosis niet krijgen. Er werden een aantal medicatiefouten waargenomen die leidden tot onderdosering en dientengevolge in verband werden gebracht met LoE. De beoordeling van veiligheidsgegevens met betrekking tot medicatiefouten die werden verkregen na het in de handel brengen, wees erop dat de desbetreffende producten in de meeste gevallen waarbij informatie over de indicatie beschikbaar was, werden gebruikt bij de behandeling van prostaatkanker. In aanmerking

nemend dat prostaatkanker een levensbedreigende ziekte is, is een verminderde werkzaamheid van medicatiefouten niet aanvaardbaar.

De meldingen van medicatiefouten werden voor elk depotgeneesmiddel dat leuproreline bevat, beoordeeld op basis van gegevens uit de EudraVigilance-databank (EV), door de vergunninghouders ingediende gegevens en beperkte gegevens uit de literatuur. Ondanks de beperkingen van spontane meldingen bleek uit de gegevens dat geneesmiddelen met complexere of een groter aantal reconstituestappen bij de bereiding en toediening ervan een groter potentieel voor medicatiefouten hebben. Dit is in lijn met het feit dat het grootste aantal meldingen van medicatiefouten betrekking had op Eligard, dat tevens het product is met het meest complexe reconstitutieproces. Het aantal meldingen voor Eligard was ongeveer 10 keer zo hoog als dat voor de formuleringen met dubbelvoorgevulde spuiten ('dual-prefilled syringe' - DPS) van Takeda en gelieerde vergunninghouders, die aanzienlijk minder reconstituestappen met zich meebrengen (respectievelijk 3 meldingen/1 000 patiëntjaren ten opzichte van 0,35 meldingen/1 000 patiëntjaren). Voor de Lutrate Depot, een product dat ook een complexer reconstitutieproces met zich meebrengt, is het aantal meldingen 1,80/1 000 patiëntjaren. Het aantal meldingen voor medicatiefouten van de producten van de Novartis-groep bedraagt 0,31/1 000 patiëntjaren, terwijl het aantal meldingen voor andere implantaten nul is.

Dat het aantal meldingen van medicatiefouten het hoogst was voor Eligard kon ten dele worden toegeschreven aan het grotere bewustzijn onder professionele zorgverleners na de verspreiding van twee DHPC's en het verstrekte voorlichtingsmateriaal van Astellas. Er kan echter worden gesteld dat dezelfde factoren indirect ook van invloed kunnen zijn geweest op de andere depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten, waardoor het aantal meldingen voor die middelen ook toenam.

De vergunninghouder van Astellas heeft in de loop der jaren verschillende risicobeperkende maatregelen ingevoerd om het risico op medicatiefouten tot een minimum te beperken, maar er worden nog steeds medicatiefouten gemeld, wat erop wijst dat deze risicobeperkende maatregelen onvoldoende effectief zijn. De vergunninghouder slaagde er niet in ter vervanging van het huidige hulpmiddel een hulpmiddel te ontwikkelen met twee voorgevulde spuiten en minder complexe reconstituestappen.

Rekening houdend met de ernst van de risico's in verband met deze medicatiefouten, het feit dat de ingevoerde risicobeperkende maatregelen dit risico niet voldoende hebben beperkt en dat voor andere depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten met dit type hulpmiddel (twee kamers) minder medicatiefouten zijn gemeld, was het PRAC van oordeel dat de ontwikkeling van een nieuw hulpmiddel de meest effectieve maatregel is om het risico op medicatiefouten in verband met Eligard tot een minimum te beperken en zo het daaruit voortvloeiende risico op gebrek aan werkzaamheid van dit product te verkleinen. Daarom moet dit als voorwaarde voor de respectieve handelsvergunningen worden opgenomen en moeten de desbetreffende wijzigingen uiterlijk 31 oktober 2021 bij de desbetreffende nationale bevoegde instanties (NBI's) zijn ingediend.

In de tussentijd worden standaard risicobeperkende maatregelen in de vorm van updates van de productinformatie noodzakelijk geacht om het bewustzijn onder artsen te vergroten om het risico op medicatiefouten in verband met het gebruik van Eligard tot een minimum te beperken. Deze updates omvatten wijzigingen van rubriek 4.2 en 4.4 van de samenvatting van de productkenmerken ('summary of product characteristics' - SPC) om professionele zorgverleners te informeren over het potentieel voor medicatiefouten in verband met het gebruik van het product en om te benadrukken dat de instructies voor reconstitutie en toediening strikt moeten worden gevolgd. Wanneer een medicatiefout wordt vermoed, moet de patiënt op passende wijze worden gecontroleerd.

De meeste medicatiefouten in verband met Lutrate Depot (van GP-Pharm en gelieerde vergunninghouders) bleken zich te hebben voorgedaan tijdens een specifieke stap van het

bereidingsproces. Het PRAC was daarom van oordeel dat in rubriek 6.6 van de SPC duidelijker instructies voor reconstitutie moeten worden opgenomen en dat de verpakking van het product dient te worden aangepast om de toegang tot instructies voor gebruik voor professionele zorgverleners te vergemakkelijken en het belang van het lezen van de instructies voor reconstitutie en toediening te benadrukken. Het PRAC concludeerde dat de huidige risicobeperkende maatregelen die samen met de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie werden ingevoerd, voldoende zijn om het risico op medicatiefouten voor dit product tot een minimum te beperken.

Het PRAC merkte op dat in ongeveer 45% van de in EV gevonden gevallen essentiële gegevens die nodig zijn voor een gedetailleerde analyse van de onderliggende oorzaken, ontbraken. Daarom wordt alle vergunninghouders verzocht een follow-up van alle gemelde gevallen van medicatiefouten uit te voeren overeenkomstig de 'Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of MEs' (EMA/762563/2014). De follow-up van gevallen van medicatiefouten dient te worden beschouwd als een standaard geneesmiddelenbewakingsactiviteit door middel waarvan vergunninghouders moeten proberen relevante informatie te verkrijgen die niet in de oorspronkelijke melding was opgenomen.

Het PRAC is op basis van de beschikbare gegevens van mening dat 'medicatiefouten die leiden tot een gebrek aan werkzaamheid' moeten worden beschouwd als een belangrijk vastgesteld risico voor alle depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten en moeten worden opgenomen in bestaande risicobeheerplannen ('risk minimisation plans' - RMP's). Toepasselijke geneesmiddelenbewakingsactiviteiten en risicobeperkende maatregelen dienen overeenkomstig in de RMP's te worden vermeld. Voor depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten waarvoor geen RMP is, hoeft geen RMP te worden opgesteld, maar moet de tekst 'medicatiefouten die leiden tot een gebrek aan werkzaamheid' worden opgenomen als een bijzonder zorgwekkend veiligheidsprobleem dat moet worden gecontroleerd door middel van periodieke veiligheidsverslagen ('periodic safety update reports' - PSUR's). De indieningsfrequentie voor PSUR's dient te worden gewijzigd van de huidige 5 jaar in 2 jaar.

Uit de analyse van meldingen van medicatiefouten bleek dat er fouten werden gemaakt door verschillende soorten professionele zorgverleners zoals artsen en verpleegkundigen, maar ook door patiënten. Gezien de complexiteit van het reconstitutieproces van depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten en om het risico op medicatiefouten door patiënten tot een minimum te beperken, dienen alle vergunninghouders ervoor te zorgen dat depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten alleen worden gehanteerd, bereid en toegediend door professionele zorgverleners die bekend zijn met deze procedures. Daarom dient in rubriek 4.2 van de SPC en rubriek 3 van de bijsluiters van alle depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten te worden vermeld dat het middel alleen mag worden gehanteerd, bereid en toegediend door professionele zorgverleners die bekend zijn met deze procedures. Daarom moet elke verwijzing naar zelftoediening door de patiënt in de productinformatie worden verwijderd.

Gezien het hogere aantal meldingen van medicatiefouten dat werd waargenomen na de eerdere verspreiding van een DHPC voor Eligard, is men van oordeel dat de DHPC's van invloed zijn geweest op het bewustzijn over het potentieel voor medicatiefouten onder professionele zorgverleners. Het PRAC stemde daarom in met de verspreiding van een DHPC om te benadrukken dat het van groot belang is om voor alle depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten het reconstitutieproces strikt en nauwkeurig te volgen.

Standpunt van de CMD(h)

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

De CMD(h) is daarom van mening dat de baten-risicoverhouding van depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten, gunstig blijft, mits de hierboven beschreven wijzigingen in de productinformatie en de voorwaarden worden aangebracht.

De CMD(h) doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen van depotgeneesmiddelen die leuproreline bevatten.