

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Produkty lecznicze w postaci depot zawierające leuprorelinę są wskazane do stosowania w leczeniu raka gruczołu krokowego, raka sutka i chorób żeńskiego układu rozrodczego (np. endometrioza, włókniaki macicy) oraz nieprawidłowości wczesnego okresu pokwitania. Mają one postać wstrzyknięć podskórnych lub domięśniowych, implantów w ampułkostrzykawce, proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu lub zawiesiny do wstrzykiwań, a także proszku i rozpuszczalnika do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Produkty te różnią się stopniem złożoności oraz wieloetapowości procesu rekonstytucji i podania, co stwarza ryzyko błędów w stosowaniu leków i niekiedy prowadzi do podania niewystarczającej dawki i, w konsekwencji, do nieskuteczności leczenia.

Proces rekonstytucji produktu Eligard (firmy Astellas) jest szczególnie złożony, składa się z największej liczby etapów i odpowiada większości błędów w leczeniu zgłaszanych w związku z tym produktem. Przez lata podejmowano wiele działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka błędów w leczeniu przekładających się na brak skuteczności tego produktu; publikowano m.in. materiały edukacyjne, w 2014 i 2017 roku rozesłano bezpośrednie pismo do pracowników opieki zdrowotnej (DHPC), prowadzono szkolenia z pozorowanym wyrobem, zmodyfikowano tłok, a w 2019 roku wprowadzono nową zabezpieczoną igłę. W 2014 roku podmiot odpowiedzialny, firma Astellas, zobowiązał się opracować nowy wyrób dla produktu Eligard, aby uprościć proces rekonstytucji i podania, a tym samym zminimalizować ryzyko błędów w leczeniu. W 2018 roku firma Astellas poinformowała o niepowodzeniu tego przedsięwzięcia, ponieważ modyfikacja wyrobu wymagałaby znaczących zmian w składzie produktu. Pomimo wprowadzenia wszystkich działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka liczba zgłaszanych błędów w leczeniu pozostawała wysoka. Konieczne są zatem działania regulacyjne, aby zmniejszyć ryzyko błędów w leczeniu przez wprowadzenie ulepszeń w wyrobie do podawania leku.

Zgłoszenia błędów i przypadki zakodowane jako problemy związane z produktem nie dotyczą tylko leku Eligard, ale także innych produktów depot zawierających leuprorelinę. Nie stwierdzono podejrzeń błędów w leczeniu w przypadku innych niż depot postaci leuproreliny.

W dniu 7 czerwca 2019 r. Niemcy wszczęły zatem procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciły się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla produktów leczniczych w postaci depot zawierających leuprorelinę oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy dane pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy unieważnione, a także o wydanie opinii naukowej na temat błędów w leczeniu i związanego z nimi braku skuteczności.

W dniu 14 maja 2020 r. PRAC przyjął zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Choć zalety produktów leczniczych zawierających leuprorelinę w dopuszczonych wskazaniach nie wzbudzają wątpliwości, nie można zaprzeczyć, że skuteczność leczenia może nie być pełna, jeśli pacjent nie otrzyma właściwej dawki leku. Stwierdzono wiele przypadków błędów w leczeniu prowadzących do niepełnego dawkowania i w konsekwencji braku skuteczności. Z oceny danych dotyczących bezpieczeństwa zebranych po wprowadzeniu produktu do obrotu wynika, że w większości przypadków, w których dostępna była informacja na temat wskazania, wskazaniem tym był raka gruczołu krokowego. Ponieważ rak ten jest chorobą zagrażającą życiu, obniżenie skuteczności w wyniku błędów w leczeniu jest niedopuszczalne.

Na podstawie informacji uzyskanych z bazy danych EudraVigilance (EV) oraz zgłoszonych przez podmioty odpowiedzialne, a także na podstawie ograniczonych danych literaturowych, dokonano oceny zgłoszonych przypadków błędów w leczeniu dla każdego produktu depot zawierającego leuprorelinę. Pomimo ograniczeń związanych ze spontanicznym zgłaszaniem dane wykazały, że produkty wymagające bardziej złożonych lub liczniejszych etapów procesu rekonstrukcji leku podczas przygotowywania i podawania wiążą się z wyższym ryzykiem błędu. Wyjaśnia to, dlaczego najwięcej zgłoszeń błędów w leczeniu dotyczyło leku Eligard – produktu o najbardziej złożonym procesie rekonstrukcji. Wskaźnik zgłoszeń dla leku Eligard był około 10-krotnie wyższy niż dla postaci w dwóch ampułkostrzykawkach (DPS) firmy Takeda i stowarzyszonych podmiotów odpowiedzialnych, których rekonstrukcja wymaga znacznie mniej etapów (odpowiednio 3 zgłoszenia/1000 pacjentolat w porównaniu z 0,35 zgłoszenia/1000 pacjentolat). W przypadku produktu Lutrate Depot, którego proces rekonstrukcji jest również dość złożony, wskaźnik zgłoszeń wynosi 1,80/1000 pacjentolat. Wskaźnik zgłaszanych błędów w leczeniu dotyczących produktów grupy Novartis wynosi 0,31/1000 pacjentolat, a w przypadku innych implantów jest zerowy.

Najwyższy wskaźnik zgłoszeń błędów w leczeniu dotyczących leku Eligard można częściowo uzasadnić większą świadomością pracowników opieki zdrowotnej po dwukrotnym rozesłaniu bezpośredniego pisma do pracowników opieki zdrowotnej i udostępnieniu przez firmę Astellas materiałów edukacyjnych. Z drugiej strony te same czynniki mogły pośrednio także spowodować wzrost liczby zgłoszeń dotyczących innych produktów depot zawierających leuprorelinę.

Podmiot odpowiedzialny Astellas przez lata podjął wiele działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka błędów w leczeniu, jednak te wciąż są zgłaszane, co świadczy o niewystarczającej skuteczności podjętych działań. Podmiotowi odpowiedzialnemu nie udało się opracować wyrobu z dwoma ampułkostrzykawkami, który wymagałby mniej wieloetapowego i złożonego procesu rekonstrukcji leku niż obecny wyrób.

Uwzględniając powagę zagrożeń związanych z takimi błędami w leczeniu, niewystarczającą skuteczność podjętych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka oraz fakt, że inne produkty depot zawierające leuprorelinę i wykorzystujące ten sam rodzaj wyrobu (dwukomorowy) nie wiążą się z tak licznymi zgłoszeniami błędów w leczeniu, PRAC uznał, że opracowanie nowego wyrobu byłoby najskuteczniejszym sposobem na zminimalizowanie ryzyka błędów w leczeniu z wykorzystaniem leku Eligard, a tym samym na zmniejszenie wynikającej z nich nieskuteczności tego produktu. Należy zatem przewidzieć taki warunek dla odpowiednich pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, a stosowne zmiany przedłożyć odpowiednim właściwym organom krajowym do dnia 31 października 2021 roku.

Do tego czasu konieczne jest prowadzenie rutynowych działań mających na celu zminimalizowanie ryzyka, polegających na aktualizacji druków informacyjnych, aby uczulać lekarzy na konieczność przeciwdziałania błędom w leczeniu związanym ze stosowaniem leku Eligard. Aktualizacje te polegają na zawarciu w treści punktów 4.2 i 4.4 charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) informacji dla pracowników opieki zdrowotnej o niebezpieczeństwie błędów w leczeniu związanych ze stosowaniem produktu i na podkreśleniu konieczności ścisłego przestrzegania instrukcji rekonstrukcji i podawania leku. W przypadku podejrzenia błędu pacjenta należy odpowiednio monitorować.

Większość błędów w leczeniu związanych z lekiem Lutrate Depot (firmy GP-Pharm i powiązanych podmiotów odpowiedzialnych) okazała się dotyczyć konkretnego etapu procesu przygotowania. PRAC uznał zatem, że w treści punktu 6.6 ChPL należy wprowadzić jaśniejsze instrukcje rekonstrukcji leku oraz zmodyfikować opakowanie produktu, tak aby ułatwić pracownikom opieki zdrowotnej dostęp do instrukcji użytkowania i podkreślić konieczność zapoznania się z instrukcją przed rekonstrukcją i podaniem leku. Zdaniem PRAC dotychczasowe działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka podejmowane przy okazji propozycji zmian druków informacyjnych są wystarczające, by ograniczyć ryzyko błędów w leczeniu w przypadku tego produktu.

PRAC zauważył, że w około 45% przypadków uzyskanych z EV brakowało danych niezbędnych do przeprowadzenia szczegółowej analizy przyczyn. Wszystkie podmioty odpowiedzialne są zatem proszone o badanie każdego zgłoszonego przypadku błędu w leczeniu zgodnie z Przewodnikiem dobrych praktyk dokumentacji, kodowania, raportowania i oceny błędów w leczeniu (EMA/762563/2014). Badanie przypadków błędów w leczeniu powinno stanowić element rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, dzięki któremu podmioty odpowiedzialne powinny starać się uzupełnić informacje pominięte w pierwotnym zgłoszeniu.

Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych danych PRAC wyraził opinię, że błędy w leczeniu skutkujące brakiem skuteczności należy uznać za znaczące zidentyfikowane ryzyko dotyczące wszystkich produktów depot zawierających leuprorelinę i uwzględnić je w istniejących planach minimalizacji ryzyka. W planach tych należy odpowiednio wymienić stosowne działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i działania mające na celu zminimalizowanie ryzyka. Produkty depot zawierające leuprorelinę nieposiadające wdrożonego planu minimalizacji ryzyka nie muszą go posiadać, ale wówczas błędy w leczeniu skutkujące brakiem skuteczności powinny być uwzględnione jako szczególna kwestia bezpieczeństwa, którą należy monitorować w okresowych raportach o bezpieczeństwie (PSUR). Dotychczasową częstotliwość przedkładania PSUR raz na 5 lat należy zmienić na raz na 2 lata.

Analiza zgłoszeń błędów w leczeniu wykazała, że błędy te popełniają nie tylko różni pracownicy opieki zdrowotnej, w tym lekarze i pielęgniarki, ale także sami pacjenci. Biorąc pod uwagę złożoność procesu rekonstytucji produktów depot zawierających leuprorelinę, oraz aby przeciwdziałać błędom w leczeniu popełnianym przez pacjentów, wszystkie podmioty odpowiedzialne powinny zadbać, aby produkty lecznicze w postaci depot zawierające leuprorelinę były używane, przygotowywane i podawane wyłącznie przez pracowników opieki zdrowotnej zaznajomionych z procedurą. W punkcie 4.2 ChPL oraz w punkcie 3 ulotki dla pacjenta wszystkich produktów leczniczych w postaci depot zawierających leuprorelinę należy zatem dodać informację, że produkt powinien być używany, przygotowywany i podawany wyłącznie przez pracowników opieki zdrowotnej zaznajomionych z procedurą. W związku z tym z ulotki dla pacjenta należy wykreślić wszelkie odniesienia do samodzielnego podawania.

Wyższy wskaźnik zgłoszeń błędów w leczeniu zaobserwowany po udostępnieniu poprzedniego bezpośredniego pisma do pracowników opieki zdrowotnej dla leku Eligard wskazuje, że bezpośrednie pisma do pracowników opieki zdrowotnej podnoszą świadomość niebezpieczeństwa błędów w leczeniu wśród pracowników opieki zdrowotnej. Dlatego PRAC wyraził zgodę na rozesłanie bezpośredniego pisma do pracowników opieki zdrowotnej, podkreślającego konieczność ścisłego i starannego przestrzegania procedury rekonstytucji wszystkich produktów leczniczych w postaci depot zawierających leuprorelinę.

Opinia CMDh

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CMDh zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Wniosek ogólny

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka produktów depot zawierających leuprorelinę pozostaje pozytywny z zastrzeżeniem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych oraz warunków, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych w postaci depot zawierających leuprorelinę.