

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Medicamentele care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită sunt indicate pentru tratarea cancerului de prostată, a cancerului de sân și a afecțiunilor care afectează aparatul genital feminin (de exemplu, endometrioza, fibroame uterine), precum și în cazul pubertății precoce. Medicamentele pot fi injectate subcutanat sau intramuscular și sunt disponibile sub formă de implanturi în seringă preumplută, pulbere și solvent pentru injectare (soluție sau suspensie) și pulbere și solvent pentru soluție injectabilă în seringă preumplută.

Aceste medicamente diferă din punct de vedere al complexității și al numărului de pași pentru reconstituire și administrare și prezintă risc de erori de medicație (EM), ceea ce duce în unele cazuri la subdozaj și, în consecință, la lipsa eficacității.

Procesul de reconstituire a Eligard (de la Astellas) este deosebit de complex, cel mai mare număr de pași implicați și majoritatea erorilor de medicație fiind raportate pentru acest medicament. De-a lungul anilor, pentru acest medicament au fost puse în aplicare mai multe măsuri de reducere la minimum a riscurilor (MMR) pentru a diminua riscul de EM care pot duce la lipsa eficacității – incluzând materiale educaționale, comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC) în 2014 și 2017, instruire cu dispozitive de probă, modificarea tijei pistonului și introducerea unui nou ac de siguranță în 2019. În 2014, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) Astellas s-a angajat să dezvolte un nou dispozitiv pentru Eligard care să ușureze reconstituirea și administrarea și, prin urmare, să minimizeze riscul erorilor de medicație. În 2018, Astellas a raportat că dezvoltarea acestui dispozitiv nu a reușit din cauza schimbărilor majore în compoziția produsului necesare pentru această modificare. S-a constatat că, în pofida tuturor MMR puse în aplicare, numărul erorilor de medicație raportate s-a menținut ridicat. Prin urmare, este necesară o acțiune de reglementare corespunzătoare pentru a reduce riscul de EM prin intermediul unui dispozitiv de administrare îmbunătățit.

Raportările de erori de medicație și cazurile codificate drept probleme legate de medicament nu se limitează la Eligard, ci vizează și alte medicamente care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită. Nu s-au găsit cazuri care să indice erori de medicație pentru formele farmaceutice de leuprorelină fără eliberare prelungită.

Prin urmare, la 7 iunie 2019 Germania a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate, precum și să emită un aviz științific privind erorile de medicație și lipsa de eficacitate asociată.

La 14 mai 2020, PRAC a adoptat o recomandare care ulterior a fost analizată de CMDh în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Cu toate că beneficiul medicamentelor care conțin leuprorelină în indicațiile aprobate este stabilit, rezultă că eficacitatea tratamentului poate fi compromisă dacă pacienții nu primesc doza preconizată. Au fost remarcate mai multe erori de medicație care conduc la subdozaj și, în consecință, sunt asociate cu lipsa eficacității. Evaluarea datelor de siguranță postautorizare legate de erorile de medicație a indicat că, în majoritatea cazurilor în care au fost disponibile informații despre indicație, medicamentele implicate au fost utilizate în tratamentul cancerului de prostată. Întrucât cancerul de prostată este o boală care pune viața în pericol, compromiterea eficacității din cauza erorilor de medicație nu este acceptabilă.

Au fost evaluate raportările de cazuri de EM pentru fiecare medicament care conține leuprorelină cu eliberare prelungită, pe baza datelor extrase din baza de date EudraVigilance (EV), a datelor prezentate de DAPP și a datelor limitate din literatura de specialitate. În pofida limitărilor din cadrul raportărilor spontane, datele au demonstrat că medicamentele a căror reconstituire este mai complexă sau cuprinde un număr mai mare de pași pentru preparare și administrare au un potențial mai mare de erori de medicație. Această constatare este în concordanță cu faptul că cel mai mare număr de erori de medicație raportate a fost obținut pentru Eligard, care este totodată medicamentul cu cel mai complex proces de reconstituire. Rata de raportare pentru Eligard a fost de aproximativ 10 ori mai mare decât rata de raportare în cazul formelor farmaceutice cu seringă dublă preumplută (DPS) de la Takeda și de la DAPP afiliați, pentru care numărul pașilor de reconstituire este semnificativ mai mic (3 raportări/1 000 pacienți-ani față de 0,35 raportări/1 000 pacienți-ani). În ceea ce privește Lutrate Depot, un medicament al cărui proces de reconstituire prezintă de asemenea un anumit nivel de complexitate, rata de raportare este de 1,80 raportări/1 000 pacienți-ani. Rata de raportare a erorilor de medicație pentru medicamentele grupului Novartis este echivalentă cu 0,31/1 000 pacienți-ani, în timp ce pentru alte implanturi rata de raportare este zero.

Faptul că cea mai mare rată de raportare a erorilor de medicație este asociată cu Eligard poate fi parțial atribuit creșterii gradului de conștientizare al profesioniștilor din domeniul sănătății ca urmare a diseminării a două DHPC și a materialelor educaționale furnizate de Astellas. Pe de altă parte, se poate argumenta că aceiași factori ar fi putut să aibă un impact indirect și asupra altor medicamente care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită, determinând o creștere a ratelor de raportare și pentru acestea.

DAPP Astellas a pus în aplicare de-a lungul anilor mai multe MMR pentru a minimiza riscul de EM; cu toate acestea, continuă să fie raportate erori de medicație, ceea ce indică faptul că aceste MMR nu sunt suficient de eficace. DAPP nu a reușit să dezvolte un dispozitiv cu două seringi preumplute și cu un proces de reconstituire mai puțin complex și în mai puțini pași, care să înlocuiască dispozitivul actual.

Având în vedere gravitatea riscurilor asociate cu aceste erori de medicație, faptul că MMR puse în aplicare nu au minimizat suficient acest risc și faptul că în cazul altor medicamente care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită care au acest tip de dispozitiv (două camere) au fost raportate mai puține EM, PRAC a considerat că dezvoltarea unui nou dispozitiv reprezintă cea mai eficace măsură pentru minimizarea riscului de EM asociate cu Eligard și, în consecință, pentru reducerea riscului aferent de lipsă a eficacității acestui medicament. Prin urmare, aceasta trebuie inclusă drept condiție pentru autorizațiile de punere pe piață respective, iar modificările relevante trebuie transmise autorităților naționale competente (ANC) relevante până la 31 octombrie 2021.

În perioada de tranziție, se consideră a fi necesare MMR de rutină sub forma unor actualizări ale informațiilor referitoare la medicament, pentru a spori gradul de conștientizare al medicilor și a minimiza riscul de EM asociat cu utilizarea Eligard. Aceste actualizări cuprind modificarea punctelor 4.2 și 4.4 din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru a informa profesioniștii din domeniul sănătății despre potențialul de erori de medicație asociat cu utilizarea medicamentului și pentru a evidenția faptul că instrucțiunile de reconstituire și administrare trebuie respectate cu strictețe. Când se suspectează o eroare de medicație, pacientul trebuie monitorizat în mod corespunzător.

Majoritatea erorilor de medicație asociate cu Lutrate Depot (de la GP-Pharm și DAPP asociați) au relevat faptul că acestea au apărut în timpul unui pas specific al procesului de preparare. Prin urmare, PRAC a considerat că punctul 6.6 din RCP trebuie revizuit pentru a include instrucțiuni mai clare pentru reconstituire, iar ambalajul medicamentului trebuie modificat pentru a facilita accesul profesioniștilor din domeniul sănătății la instrucțiunile de utilizare și pentru a evidenția importanța citirii instrucțiunilor înainte de reconstituire și administrare. PRAC a concluzionat că MMR actuale, puse în aplicare împreună

cu modificările propuse pentru informațiile referitoare la medicament, sunt suficiente pentru minimizarea riscului de erori de medicație asociat acestui medicament.

PRAC a remarcat că, în aproximativ 45 % din cazurile extrase din EV, lipsesc date esențiale necesare pentru a efectua o analiză detaliată a cauzelor principale. Prin urmare, toți DAPP trebuie să urmărească fiecare caz de EM raportat în conformitate cu Ghidul de bune practici privind înregistrarea, codificarea, raportarea și evaluarea erorilor de medicație (*Good practice guide on recording, coding, reporting and assessment of MEs* – EMA/762563/2014). Urmărirea cazurilor de erori de medicație trebuie considerată o activitate de farmacovigilență de rutină prin care DAPP trebuie să încerce să obțină informații relevante care nu au fost furnizate în raportul inițial.

Pe baza reevaluării tuturor datelor disponibile, PRAC consideră că „erorile de medicație care determină lipsa eficacității” trebuie considerate ca fiind un risc identificat important pentru toate medicamentele care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită și trebuie incluse în planurile de minimizare a riscurilor (PMR) existente. Activitățile de farmacovigilență aplicabile și măsurile de reducere la minimum a riscurilor trebuie menționate în PMR în mod corespunzător. În cazul medicamentelor care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită pentru care nu există un PMR, nu este necesară introducerea unui astfel de plan, dar trebuie să se menționeze „erorile de medicație care determină lipsa eficacității” drept o problemă de siguranță care prezintă motive de îngrijorare deosebită și care trebuie monitorizată prin intermediul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța (RPAS). Frecvența de transmitere a RPAS trebuie modificată de la 5 ani în prezent la 2 ani.

Analiza raportărilor de EM a demonstrat că erorile au fost comise de diferite tipuri de profesioniști din domeniul sănătății, cum ar fi medici și asistenți medicali, dar și de pacienți. Dată fiind complexitatea procesului de reconstituire a medicamentelor care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită și pentru a minimiza erorile de medicație comise de pacienți, toți DAPP trebuie să se asigure că medicamentele care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită sunt manipulate, preparate și administrate doar de profesioniști din domeniul sănătății familiarizați cu aceste proceduri. Astfel, la punctul 4.2 din RCP și la punctul 3 din prospectul tuturor medicamentelor care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită trebuie adăugată o mențiune conform căreia medicamentul trebuie manipulat, preparat și administrat doar de profesioniști din domeniul sănătății familiarizați cu aceste proceduri. În acest sens, din informațiile referitoare la medicament trebuie ștersă orice referire la autoadministrarea de către pacient.

Dată fiind rata mare de raportare a erorilor de medicație observată după diseminarea DHPC anterioare pentru Eligard, se consideră că DHPC au avut un impact în sensul sensibilizării profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la potențialul de EM. Prin urmare, PRAC a fost de acord cu diseminarea unei DHPC care să evidențieze importanța respectării cu strictețe și cu atenție a procesului de reconstituire pentru toate medicamentele care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită rămâne favorabil sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin leuprorelină cu eliberare prelungită.