

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Lieky obsahujúce leuprorelín s dlhodobým účinkom sú indikované pri rakovine prostaty, rakovine prsníka a ťažkostiach, ktoré ovplyvňujú ženský reprodukčný systém (napr. endometrióza, maternicové fibroidy) a začínajúcej puberte. Môžu sa podávať ako injekcia subkutánne alebo intramuskulárne a sú k dispozícii ako implantáty v naplnenej injekčnej striekačke, ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok (roztok alebo suspenzia) a ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok v naplnenej striekačke.

Tieto lieky sa líšia komplexnosťou a počtom rekonštitúcií a krokov pri podaní a sú spojené s rizikom chýb v medikácii, ktoré v niektorých prípadoch vedú k nedostatočnému dávkovaniu a následne k nedostatočnej účinnosti.

Proces rekonštitúcie lieku Eligard (od spoločnosti Astellas) je obzvlášť zložitý s najvyšším počtom krokov a väčšina prípadov chýb v medikácii je hlásených v súvislosti s týmto liekom. V priebehu rokov sa v súvislosti s týmto liekom zaviedlo niekoľko opatrení na minimalizáciu rizík s cieľom potenciálne zmierniť riziko chýb v medikácii vedúcich k nedostatočnej účinnosti vrátane vzdelávacích materiálov, priamej komunikácie zdravotníckych pracovníkov v roku 2014 a 2017, školenia s figurínami, modifikácie tyčinky piesta a uvedenia novej bezpečnostnej ihly v roku 2019. V roku 2014 sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Astellas, zaviazal vyvinúť nový nástroj pre liek Eligard na uľahčenie rekonštitúcie a podávania a tým minimalizovať riziko chýb v medikácii. V roku 2018 oznámila spoločnosť Astellas, že vývoj tohto nástroja nebol úspešný kvôli veľkým zmenám v zložení prípravku požadovaným na túto modifikáciu. Uvedli, že napriek všetkým zavedeným opatreniam na minimalizáciu rizík zostal počet správ o chybách v medikácii vysoký. Je potrebné náležité regulačné opatrenie na zníženie rizík chýb v medikácii prostredníctvom lepšieho nástroja na podávanie.

Správy o chybách v medikácii kódované ako problémy s liekom sa netýkajú iba lieku Eligard, ale aj iných liekov obsahujúcich leuprorelín s dlhodobým účinkom. V prípade prípravkov, ktoré neobsahujú leuprorelín s dlhodobým účinkom, sa neuvádzali žiadne chyby v medikácii.

Preto Nemecko iniciovalo 7. júna 2019 predloženie podnetu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúce z farmakovigilančných údajov a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich leuprorelín s dlhodobým účinkom a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť, a aby vydal vedecké stanovisko o chybách v medikácii a súvisiacej nedostatočnej účinnosti.

Výbor PRAC prijal 14. mája 2020 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107k smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Napriek uznaným prínosom liekov obsahujúcich leuprorelín v ich schválených terapeutických indikáciách sa zdá, že účinnosť liečby môže byť ohrozená, ak pacienti nedostanú určenú dávku. Bolo zaznamenaných niekoľko chýb v medikácii vedúcich k nedostatočnému dávkovaniu a následne spojených s nedostatočnou účinnosťou. Hodnotenie bezpečnostných údajov po uvedení na trh v súvislosti s chybami v medikácii ukázalo, že vo väčšine prípadov, keď boli k dispozícii informácie o terapeutickej indikácii, boli dotyčné lieky použité pri liečbe rakoviny prostaty. Ak vezmeme do úvahy, že rakovina prostaty je život ohrozujúca choroba, ohrozená účinnosť kvôli chybám v medikácii nie je akceptovateľná.

Na základe údajov získaných z databázy EudraVigilance, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, a obmedzeným údajom z literatúry, sa zhodnotila kazuistika chýb v medikácii pri každom lieku obsahujúcom leuprorelín s dlhodobým účinkom. Napriek obmedzeniam a spontánnemu podávaniu správ údaje ukázali, že lieky s komplexnejším alebo vyšším počtom krokov pri rekonštitúcií, čo sa týka ich prípravy a podávania, majú vyššiu pravdepodobnosť chýb v medikácii. Je to v súlade so

skutočnosťou, že najvyšší počet správ o chybách v medikácii sa získal v súvislosti s liekom Eligard, ktorý je zároveň produktom s najkomplexnejším procesom rekonštitúcie. Interval podávania správ v prípade lieku Eligard bol približne 10-krát vyšší v porovnaní s intervalom podávania správ u prípravkov v dvojitej naplnenej injekčnej striekačke od spoločnosti Takeda a pridružených držiteľov povolenia na uvedenie na trh, ktoré majú podstatne menej krokov pri rekonštitúcií (3 správy/1 000 rokov na pacienta v porovnaní s 0,35 správ/1 000 rokov na pacienta). V prípade lieku Lutrate Depot s určitou úrovňou komplexnosti bol interval podávania správ, čo sa týka jeho procesu rekonštitúcie, 1,80 správ/1 000 rokov na pacienta. Interval podávania správ, čo sa týka chýb v medikácii v prípade prípravkov, od skupiny Novartis predstavuje 0,31 správ/1 000 rokov na pacienta, zatiaľ čo pri iných implantátoch je tento interval nulový.

Najvyšší interval podávania správ, čo sa týka chýb v medikácii, by sa mohol v prípade lieku Eligard čiastočne pripísať zvýšenej informovanosti zdravotníckych pracovníkov po dvojnásobnom šírení priamej komunikácie zdravotníckych pracovníkov a poskytnutých vzdelávacích materiáloch od spoločnosti Astellas. Mohlo by sa však tvrdiť, že rovnaké faktory mohli mať nepriamy vplyv aj v prípade ostatných liekov obsahujúcich leuprorelín s dlhodobým účinkom, ktorý spôsobuje zvýšenie ich intervalu podávania správ.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh, spoločnosť Astellas, zaviedla v priebehu rokov niekoľko opatrení na minimalizáciu rizík, aby znížila riziko chýb v medikácii, avšak chyby v medikácii sú stále hlásené, čo ukazuje, že tieto opatrenia na minimalizáciu rizík nie sú dostatočne účinné. Držiteľovi povolenia na uvedenie na trh sa nepodarilo vyvinúť nástroj s dvoma naplnenými skúmavkami a menším počtom a menej komplexnými krokmi pri rekonštitúcií, ktorý by nahradil súčasný nástroj.

Po zohľadnení závažnosti rizík spojených s týmito chybami v medikácii, skutočnosti, že zavedené opatrenia na minimalizáciu rizík dostatočne neminimalizovali toto riziko a že ostatné lieky obsahujúce leuprorelín s dlhodobým účinkom, ktoré majú tento typ nástroja (dvojkomorový), majú hlásených menej chýb v medikácii, výbor PRAC usúdil, že vývoj nového nástroja je najúčinnnejším opatrením ako minimalizovať riziko chýb v medikácii spojených s liekom Eligard, a znížiť tak vyplývajúce riziko nedostatočnej účinnosti tohto lieku. Preto sa táto skutočnosť musí zahrnúť ako podmienka do príslušných povolení na uvedenie na trh a jednotlivé zmeny sa musia predložiť príslušným vnútroštátnym orgánom do 31. októbra 2021.

V prechodnom období sa považuje za nevyhnutné vykonať bežné opatrenia na minimalizáciu rizík vo forme aktualizácií informácií o lieku na zvýšenie povedomia lekárov minimalizovať riziko chýb v medikácii spojené s používaním lieku Eligard. Tieto aktualizácie zahŕňajú zmeny oddielov 4.2 a 4.4 súhrnu charakteristických vlastností lieku s cieľom informovať zdravotníckych pracovníkov o možnosti chýb v medikácii spojených s používaním lieku a zdôrazniť, že pokyny na rekonštitúciu a podávanie sa musia prísne dodržiavať. Pri podozrení z výskytu chyby v medikácii má byť pacient náležite sledovaný.

Väčšina chýb v medikácii spojených s liekom Lutrate Depot (od GP-Pharm a súvisiacich držiteľov povolenia na uvedenie na trh) odhalila, že chyby nastali v priebehu konkrétneho kroku procesu prípravy. Výbor PRAC preto usúdil, že oddiel 6.6 súhrnu charakteristických vlastností lieku sa musí zrevidovať, aby obsahoval jasnejšie pokyny na rekonštitúciu, a balenie lieku má byť upravené tak, aby zdravotníckym pracovníkom uľahčovalo prístup k návodu na použitie a zdôrazňovala sa dôležitosť prečítať si pokyny pred rekonštitúciou a podávaním. Výbor PRAC dospel k názoru, že súčasné opatrenia na minimalizáciu rizík zavedené spolu s navrhovanými zmenami informácií o lieku sú dostatočné na to, aby sa minimalizovalo riziko chýb v medikácii pri tomto lieku.

Výbor PRAC uviedol, že základné údaje potrebné na vykonanie podrobnej analýzy hlavných príčin chýbali približne v 45 % prípadoch získaných z databázy EudraVigilance. Preto sa od všetkých držiteľov povolenia na uvedenie na trh požaduje, aby vykonali sledovanie každého oznámeného prípadu chýb v medikácii v súlade s príručkou o osvedčených postupoch o zaznamenávaní, kódovaní, podávaní správ

a hodnotení chýb v medikácii (EMA/762563/2014). Sledovanie prípadov chýb v medikácii sa má považovať za bežnú farmakovigilančnú činnosť, prostredníctvom ktorej sa držiteľia povolenia na uvedenie na trh majú pokúsiť získať náležité informácie, ktoré neboli poskytnuté v úvodnej správe.

Na základe preskúmania všetkých dostupných údajov je výbor PRAC názoru, že chyby v medikácii, ktorých dôsledkom je nedostatočná účinnosť, sa majú považovať za dôležité identifikované riziko v prípade všetkých liekov obsahujúcich leuprorelín s dlhodobým účinkom a musia byť zahrnuté do existujúcich plánov riadenia rizík. V plánoch riadenia rizík musia byť zahrnuté príslušné platné farmakovigilančné činnosti a plán riadenia rizík. Lieky obsahujúce leuprorelín s dlhodobým účinkom, ktoré nemajú zavedené plány riadenia rizík, ich nemusia zavádzať, musia však zahrnúť „chyby v medikácii, ktorých dôsledkom je nedostatočná účinnosť“ ako problém bezpečnosti osobitného významu, ktorý je potrebné monitorovať prostredníctvom periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti. Frekvencia predkladania periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti sa má upraviť zo súčasných 5 rokov na 2 roky.

Analýzy správ o chybách v medikácii poukázali na to, že chýb sa dopúšťali rôzne typy zdravotníckych pracovníkov, ako sú lekári a zdravotné sestry, ale aj pacienti. Vzhľadom na zložitosť procesu rekonštitúcie liekov obsahujúcich leuprorelín s dlhodobým účinkom a s cieľom minimalizovať chyby v medikácii, ktorých sa dopustili pacienti, všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh musia zaistiť, že s liekmi obsahujúcimi leuprorelín s dlhodobým účinkom manipulujú, pripravujú ich a podávajú len zdravotnícki pracovníci, ktorí poznajú tieto postupy. Preto sa musí do oddielu 4.2 súhrnu charakteristických vlastností lieku a do oddielu 3 príbalového letáka všetkých liekov obsahujúcich leuprorelín s dlhodobým účinkom pridať vyhlásenie, že s liekom majú manipulovať, pripravovať ho a podávať len zdravotnícki pracovníci, ktorí poznajú tieto postupy. V tejto súvislosti sa majú všetky odkazy v informáciách o lieku na vlastnoručné podanie pacientom vymazať.

Vzhľadom na vyšší interval podávania správ, čo sa týka chýb v medikácii pozorovaných po predošlom šírení v prípade lieku Eligard medzi zdravotníckymi pracovníkmi, sa uvažuje nad tým, že priama komunikácia zdravotníckych pracovníkov mala vplyv na zvyšovanie povedomia zdravotníckych pracovníkov o prípadných chybách v medikácii. Preto výbor PRAC súhlasil so šírením priamej komunikácie zdravotníckych pracovníkov, aby sa zdôraznila dôležitosť prísne a starostlivo dodržiavať proces rekonštitúcie v prípade všetkých liekov obsahujúcich leuprorelín s dlhodobým účinkom.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordinačná skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich leuprorelín s dlhodobým účinkom ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia vyššie opísané podmienky.

Koordinačná skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce leuprorelín s dlhodobým účinkom.