

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Depojske formulacije, ki vsebujejo levprorelin, so indicirane za raka prostate, raka dojke in bolezni, ki vplivajo na ženska rodila (npr. endometrioza, maternični fibroidi) in zgodnjo puberteto. Lahko se injicirajo podkožno ali intramuskularno in so na voljo v obliki implantatov v napolnjeni injekcijski brizgi, v obliki praška in vehikla za injiciranje (raztopina ali suspenzija) ter v obliki praška in vehikla za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Ta zdravila se razlikujejo po kompleksnosti in številu korakov za rekonstitucijo in dajanje ter prinašajo tveganje za napake pri uporabi, ki včasih privedejo do premajhnega odmerjanja in posledično do pomanjkanja učinkovitosti.

Še posebej kompleksen je postopek rekonstitucije zdravila Eligard (proizvajalca Astellas), ki vključuje največ korakov, pri tem zdravilu pa so poročali tudi o največ napakah pri uporabi zdravila. Za to zdravilo so v več letih uvedli več ukrepov za zmanjšanje tveganja, s katerimi naj bi zmanjšali tveganje za napake pri uporabi zdravila, ki bi lahko privedle do pomanjkanja učinkovitosti, vključno z izobraževalnim gradivom, leta 2014 in 2017 so bila poslana neposredna obvestila za zdravstvene delavce, uvedeno je bilo usposabljanje s preskusnim pripomočkom, uvedena je bila sprememba bata, leta 2019 pa so uvedli novo injekcijsko brizgo z varnostnim mehanizmom. Leta 2014 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podjetje Astellas, začel razvijati nov pripomoček za zdravilo Eligard, ki naj bi olajšal rekonstitucijo in dajanje ter tako zmanjšal tveganje za napake pri uporabi zdravila. Leta 2018 je podjetje Astellas poročalo, da je bil razvoj tega pripomočka neuspešen zaradi večjih sprememb sestave zdravila, potrebnih za to prilagoditev. Ugotovljeno je bilo, da število napak pri uporabi zdravila, o katerih so poročali, kljub vsem uvedenim ukrepom za zmanjšanje tveganja, ostaja visoko. Zato je torej potrebno ustrezno regulativno ukrepanje, da se z izboljšanim pripomočkom za dajanje zmanjša tveganje za napake pri uporabi zdravila.

Poročila o napakah pri uporabi zdravila in primeri, kodirani kot težave z zdravilom, niso omejeni na zdravilo Eligard, pač pa se nanašajo tudi na druge depojske formulacije, ki vsebujejo levprorelin. Pri nedepojskih formulacijah levprorelina ni bilo najdenih primerov, ki bi kazali na napake pri uporabi zdravila.

Zato je Nemčija 7. junija 2019 na podlagi farmakovigilancijskih podatkov sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med koristmi in tveganji depojskih formulacij, ki vsebujejo levprorelin, ter izda priporočilo o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno umakniti ali ukiniti, ter poda znanstveno mnenje o napakah pri uporabi zdravila in povezanem pomanjkanju učinkovitosti.

Odbor PRAC je 14. maja 2020 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Čeprav je korist zdravil, ki vsebujejo levprorelin, pri odobrenih indikacijah dokazana, je očitno, da je učinkovitost zdravljenja lahko ogrožena, če bolniki ne prejmejo predvidenega odmerka. Opažene so bile številne napake pri uporabi zdravila, ki vodijo do premajhnega odmerjanja in so posledično povezane s pomanjkanjem učinkovitosti. Ocena podatkov o varnosti po dajanju na trg, povezanih z napakami pri uporabi zdravila, je pokazala, da so se pri večini primerov, pri katerih so bile na voljo informacije o indikaciji, zadevna zdravila uporabljala za zdravljenje raka prostate. Z upoštevanjem, da je rak prostate smrtno nevarna bolezen, ni sprejemljivo, da je učinkovitost ogrožena zaradi napak pri uporabi zdravila.

Poročila o primerih napak pri uporabi zdravila so bila ocenjena za vsako depojsko formulacijo, ki vsebuje levprorelin, na podlagi podatkov, pridobljenih iz zbirke podatkov EudraVigilance (EV), podatkov, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in omejenih podatkov iz literature. Kljub omejitvam spontanega poročanja so podatki pokazali, da imajo zdravila s kompleksnejšimi ali številčnejšimi koraki rekonstitucije pri pripravi in jemanju večji potencial za napake pri uporabi. To je v skladu z dejstvom, da je bilo največ poročil o napakah pri uporabi zdravila v zvezi z zdravilom Eligard, ki je tudi zdravilo z najkompleksnejšim postopkom rekonstitucije. Stopnja poročanja za zdravilo Eligard je bila približno 10-krat višja od stopnje poročanja pri formulacijah z dvojno napolnjeno injekcijsko brizgo podjetja Takeda in povezanih imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, pri katerih rekonstitucija vključuje bistveno manj korakov (3 poročila/1 000 bolnik-leta v primerjavi z 0,35 poročila/1 000 bolnik-leta). Kar zadeva zdravilo Lutrate Depot, pri katerem je rekonstitucija tudi precej kompleksna, je stopnja poročanja 1,80 poročila/1 000 bolnik-leta. Stopnja poročanja o napakah pri uporabi zdravila za zdravila skupine Novartis ustreza 0,31/1 000 bolnik-leta, pri drugih implantatih pa je stopnja poročanja ničelna.

Najvišjo stopnjo poročanja o napakah pri uporabi zdravila Eligard je mogoče delno pripisati povečani ozaveščenosti zdravstvenih delavcev po dvakratnem pošiljanju DHPC in posredovanem izobraževalnem gradivu podjetja Astellas. Vendar pa je mogoče trditi, da bi isti dejavniki lahko imeli vpliv tudi na druga depojske formulacije, ki vsebujejo levprorelin, kar je privedlo do višje stopnje poročanja tudi zanje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podjetje Astellas, je v več letih uvedel več ukrepov, da bi zmanjšal tveganje za napake pri uporabi zdravila, vendar o teh napakah še vedno poročajo, kar kaže, da ti ukrepi za zmanjšanje tveganja niso dovolj učinkoviti. Imetniku dovoljenja za promet z zdravilom ni uspelo razviti pripomočka z dvema napolnjenima injekcijskima brizgama ter manjšim številom korakov rekonstitucije in manj kompleksnejšimi koraki rekonstitucije, ki bi nadomestil trenutni pripomoček.

Odbor PRAC je z upoštevanjem resnosti tveganj, povezanih s temi napakami pri uporabi zdravila, dejstva, da uvedeni ukrepi niso dovolj zmanjšali tveganja in da pri drugih depojskih formulacijah, ki vsebujejo levprorelin in pri katerih se uporablja tovrstni pripomoček (dvojne komore), poročajo o manjšem številu napak pri uporabi zdravila, ocenil, da je za zmanjšanje tveganja za napake pri uporabi zdravila Eligard, in torej za zmanjšanje posledičnega tveganja za pomanjkanje učinkovitosti tega zdravila najučinkovitejši ukrep razvoj novega pripomočka. Zato je treba to vključiti kot pogoj v zadevna dovoljenja za promet z zdravilom in zadevne spremembe predložiti ustreznim nacionalnim pristojnim organom do 31. oktobra 2021.

V vmesnem obdobju so potrebni rutinski ukrepi za zmanjšanje tveganja v obliki posodobitev informacij o zdravilu, da se poveča ozaveščenost zdravnikov o zmanjšanju tveganja za napake pri uporabi zdravila Eligard. Te posodobitve vključujejo spremembe poglavij 4.2 in 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila, da se zdravstveni delavci seznajajo s potencialom za napake, povezane z uporabo zdravila, in da se poudari, da je treba strogo upoštevati navodila za rekonstitucijo in dajanje. Ob sumu na napako pri uporabi zdravila je treba bolnika ustrezno spremljati.

Izkazalo se je, da je do večine napak pri uporabi zdravila, povezanih z zdravilom Lutrate Depot (proizvajalca GP-Pharm in povezanih imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom), prišlo v točno določenem koraku postopka priprave. Zato je odbor PRAC presodil, da je treba popraviti poglavje 6.6 povzetka glavnih značilnosti zdravila in vanj vključiti jasnejša navodila za rekonstitucijo, pakiranje zdravila pa je treba spremeniti tako, da bo dostop zdravstvenih delavcev do navodil za uporabo lažji in da bo poudarjeno, kako pomembno je prebrati navodila pred rekonstitucijo in dajanjem. Odbor PRAC je zaključil, da trenutni ukrepi za zmanjšanje tveganja, ki se izvajajo skupaj s predlaganimi spremembami informacij o zdravilu, zadoščajo za zmanjšanje tveganja za napake pri uporabi tega zdravila.

Odbor PRAC je opozoril, da so pri približno 45 % primerov, pridobljenih iz zbirke podatkov EudraVigilance, manjkali bistveni podatki, potrebni za podrobno analizo ključnih vzrokov. Zato se od vseh imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zahteva, naj opravijo spremljanje vsakega primera napak pri uporabi zdravila, o katerem so poročali, v skladu s smernicami za dobro prakso pri evidentiranju, kodiranju, poročanju in ocenjevanju napak pri uporabi zdravila (EMA/762563/2014). Spremljanje primerov napak pri uporabi zdravila mora biti rutinska farmakovigilancijska dejavnost, s katero imetniki dovoljenj za promet z zdravilo skušajo pridobiti pomembne informacije, ki v prvotnem poročilu niso navedene.

Odbor PRAC na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov meni, da je treba šteti „napake pri uporabi zdravila, ki privedejo do pomanjkanja učinkovitosti“ za pomembno ugotovljeno tveganje vseh depojskih formulacij, ki vsebujejo levprorelin, in jih je treba vključiti v obstoječe načrte za zmanjšanje tveganja (RMP). V skladu s tem je treba v načrte RMP navesti ustrezne farmakovigilancijske dejavnosti in ukrepe za zmanjšanje tveganja. Pri depojskih formulacijah, ki vsebujejo levprorelin in za katera niso pripravljeni načrti RMP, uvedba takega načrta ni potrebna, vendar morajo „napake pri uporabi zdravila, ki privedejo do pomanjkanja učinkovitosti“ vključiti kot težavo z varnostjo posebnega pomena, ki jo je treba spremljati z redno posodobljenimi poročili o varnosti zdravila (PSUR). Pogostnost predložitve PSUR je treba popraviti s trenutnih 5 let na 2 leti.

Analiza poročil o napakah pri uporabi zdravila je pokazala, da so napake delali različni zdravstveni delavci, kot so zdravniki in medicinske sestre, in tudi bolniki. Glede na kompleksnost postopka rekonstitucije depojskih formulacij, ki vsebujejo levprorelin, in z namenom zmanjšanja napak pri uporabi zdravila, ki jih naredijo bolniki, morajo vsi imetniki dovoljenj za promet z zdravilom zagotoviti, da z vsemi depojskimi formulacijami, ki vsebujejo levprorelin, ravnajo, jih pripravljajo in dajejo izključno zdravstveni delavci, seznanjeni s temi postopki. Zato je treba v poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila in poglavje 3 navodila za uporabo vseh depojskih formulacij, ki vsebujejo levprorelin, vključiti navedbo, da smejo z zdravilom ravnati, ga pripravljati in dajati izključno zdravstveni delavci, ki so seznanjeni s temi postopki. V zvezi s tem je treba iz navodila za uporabo izbrisati vsako navedbo o bolnikovi samoaplikaciji zdravila.

Glede na višjo stopnjo poročanja o napakah pri uporabi zdravila, opaženo po predhodnem pošiljanju neposrednega obvestila za zdravstvene delavce za zdravilo Eligard, se ocenjuje, da so ta obvestila vplivala na dvig ozaveščenosti zdravstvenih delavcev o potencialu za napake pri uporabi zdravila. Zato se je odbor PRAC strinjal s pošiljanjem neposrednega obvestila za zdravstvene delavce, da se poudari pomen strogega in skrbnega upoštevanja postopka rekonstitucije, za vse depojske formulacije, ki vsebujejo levprorelin.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Skupina CMDh posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi depojskih formulacij, ki vsebujejo levprorelin, še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in pogojev.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z depojskimi formulacijami, ki vsebujejo levprorelin.