

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Leuprorelin-innehållande depotläkemedel är avsedda för behandling av prostatacancer, bröstcancer och tillstånd som påverkar kvinnans fortplantningssystem (t.ex. endometrios, myom i livmodern) samt tidig pubertet. De kan injiceras subkutant eller intramuskulärt och finns som implantat i förfylld spruta, som pulver och vätska till injektion (lösning eller suspension) samt som pulver och vätska till injektion i förfylld spruta.

Dessa läkemedel skiljer sig åt i komplexitet och antal rekonstituerings- och administreringssteg och medför risk för medicineringsfel, vilket i vissa fall leder till underdosering och följaktligen bristande effekt.

Processen för rekonstituering av Eligard (från Astellas) är särskilt komplicerad, med det största antalet ingående steg, och de flesta av medicineringsfelen som rapporteras gäller denna produkt. Under åren har flera riskminimeringsåtgärder genomförts för denna produkt för att minska risken för medicineringsfel som potentiellt leder till bristande effekt, inräknat utbildningsmaterial, direktadresserade informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC-brev) 2014 och 2017, utbildning med verkninglös anordning, modifiering av kolven och införande av en ny säkerhetsnål 2019. År 2014 åtog sig innehavaren av godkännande för försäljning, Astellas, att utveckla en ny anordning för Eligard för att underlätta rekonstituering och administrering och därigenom minimera risken för medicineringsfel. 2018 rapporterade Astellas att utvecklingen av denna anordning misslyckats på grund av att större förändringar av produktsammansättningen krävdes för denna ändring av anordningen. Det har noterats att antalet rapporterade medicineringsfel förblivit högt trots alla riskminimeringsåtgärder som genomförts. Lämpliga tillsynsåtgärder krävs därför för att minska risken för medicineringsfel genom en förbättrad administreringsanordning.

Rapporterna om medicineringsfel och fall som kodats som produktproblem är inte begränsade till Eligard utan gäller även andra leuprorelin-innehållande depotläkemedel. Inga fall som tyder på medicineringsfel har kunnat hittas för icke-depotberedningar av leuprorelin.

Den 7 juni 2019 inledde Tyskland därför ett hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på nytta-riskförhållandet för leuprorelin-innehållande depotläkemedel samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 14 maj 2020, vilken sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Även om nyttan med leuprorelin-innehållande läkemedel vid deras godkända indikationer har fastställts är det uppenbart att behandlingens effekt kan försvagas om patienterna inte får den avsedda dosen. Ett antal medicineringsfel som lett till underdosering och därmed förknippad bristande effekt noterades. Bedömningen av säkerhetsdata efter godkännande för försäljning med anknytning till medicineringsfel visade i de fall där information om indikationen fanns tillgänglig att de berörda produkterna hade använts vid behandling av prostatacancer. Med tanke på att prostatacancer är en livshotande sjukdom kan nedsatt effekt till följd av medicineringsfel inte accepteras.

Fallrapporter om medicineringsfel bedömdes för varje leuprorelin-innehållande depotläkemedel baserat på data hämtade från databasen EudraVigilance (EV) som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning och på begränsade data från litteraturen. Trots den spontana rapporteringens begränsningar visade uppgifterna att läkemedel med mer komplexa eller fler rekonstitueringssteg för beredning och administrering innebär större potential för medicineringsfel. Detta är i linje med att det

högsta antalet rapporter om medicineringsfel erhållits för Eligard, som också är läkemedlet med den mest komplexa beredningsprocessen. Rapporteringsfrekvensen för Eligard var cirka 10 gånger högre än rapporteringsfrekvensen för beredningarna i förfylld spruta med dubbla kammare (DPS) från Takeda och associerade innehavare av godkännande för försäljning, som har betydligt färre rekonstitueringssteg (3 rapporter/1 000 patientår jämfört med 0,35 rapporter/1 000 patientår). När det gäller Lutrate Depot, även det ett läkemedel med en komplex rekonstitueringsprocess, är rapporteringsfrekvensen 1,80 rapporter/1 000 patientår. Rapporteringsfrekvensen för medicineringsfel för läkemedlen från Novartisgruppen är 0,31/1 000 patientår, medan rapporteringsfrekvensen för andra implantat är noll.

Att Eligard har högst rapporteringsfrekvens för medicineringsfel kan delvis hänföras till den ökade medvetenheten hos hälso- och sjukvårdspersonal efter de två DHPC-breven och det utbildningsmaterial som tillhandahållits från Astellas. Man kan dock hävda att samma faktorer kan ha haft en indirekt inverkan även på övriga leuprorelin-innehållande depotläkemedel, vilket skulle ha lett till en ökning även av rapporteringsfrekvenserna för dem.

Innehavaren av godkännande för försäljning, Astellas, har under åren genomfört flera riskminimeringsåtgärder för att minimera risken för medicineringsfel. Trots detta rapporteras medicineringsfel fortfarande, vilket tyder på att åtgärderna inte är tillräckligt effektiva. Innehavaren av godkännande för försäljning kunde inte ta fram en anordning med två förfyllda sprutor och mindre komplexa rekonstitueringssteg som skulle ersätta den nuvarande anordningen.

Med hänsyn till den allvarliga risk som är förknippad med dessa medicineringsfel, det faktum att de genomförda riskminimeringsåtgärderna inte i tillräcklig grad har minimerat denna risk och att andra leuprorelin-innehållande depotläkemedel som har denna typ av anordning (dubbla kammare) har färre rapporterade medicineringsfel, ansåg PRAC att utvecklingen av en ny anordning är den effektivaste åtgärden för att minimera risken för medicineringsfel i samband med Eligard och därmed minska risken för bristande effekt av läkemedlet. Därför bör detta ingå som ett villkor för de respektive godkännandena för försäljning och relevanta ändringar ska lämnas in till relevanta nationella behöriga myndigheter senast den 31 oktober 2021.

Under övergångsperioden anses det nödvändigt med rutinmässiga riskminimeringsåtgärder i form av uppdateringar av produktinformationen för att öka läkarnas medvetenhet och på så sätt minimera risken för medicineringsfel i samband med användningen av Eligard. I dessa uppdateringar ingår ändringar av avsnitt 4.2 och 4.4 i produktresumén för att informera sjukvårdspersonalen om potentialen för medicineringsfel som är förknippad med användning av läkemedlet och betona att anvisningarna om rekonstituering och administrering måste följas noga. När ett medicineringsfel misstänks ska patienten övervakas på lämpligt sätt.

De flesta av de medicineringsfel som förknippas med Lutrate Depot (från GP-Pharm och associerade innehavare av godkännande för försäljning) avslöjade att felen inträffade under ett visst steg i beredningsprocessen. Därför ansåg PRAC att avsnitt 6.6 i produktresumén bör ändras så att det innehåller tydligare instruktioner om rekonstituering, att läkemedelsförpackningen bör ändras för att göra det lättare för sjukvårdspersonalen att komma åt bruksanvisningen och att vikten av att läsa anvisningarna före rekonstituering och administrering bör betonas. PRAC drog slutsatsen att de aktuella riskminimeringsåtgärder som införts tillsammans med de föreslagna ändringarna i produktinformationen är tillräckliga för att minimera risken för medicineringsfel med denna produkt.

PRAC noterade att data som krävs för en ingående analys av bakomliggande orsaker saknades i ungefär 45 procent av de av fall som hämtades från EV. Därför uppmanas alla innehavare av godkännande för försäljning att göra en uppföljning av varje rapporterat fall av medicineringsfel i enlighet med vägledningen om god praxis för registrering, kodning, rapportering och bedömning av medicineringsfel (EMA/762563/2014). Uppföljning av fall av medicineringsfel bör betraktas som en

rutinmässig farmakovigilansaktivitet genom vilken innehavare av godkännande för försäljning bör försöka få fram relevant information som inte tillhandahållits i den första rapporten.

Efter att ha granskat alla tillgängliga data anser PRAC att "medicineringsfel som leder till bristande effekt" bör betraktas som en viktig identifierad risk för alla leuprorelin-innehållande depotläkemedel och bör ingå i befintliga riskminimeringsplaner. Tillämpliga farmakovigilansaktiviteter och riskminimeringsåtgärder ska listas i riskminimeringsplanerna i enlighet med detta. För leuprorelin-innehållande depotläkemedel som inte har någon riskminimeringsplan behöver ingen sådan införas, men "medicineringsfel som leder till bristande effekt" måste tas upp som ett särskilt säkerhetsproblem som behöver övervakas genom periodiska säkerhetsrapporter (PSUR). Frekvensen för inlämning av PSUR ska ändras från nuvarande 5 år till 2 år.

Analysen av rapporter om medicineringsfel visade att olika typer av sjukvårdspersonal, såsom läkare och sjuksköterskor, gjorde fel, men även patienter. Med tanke på den komplexa rekonstitueringsprocessen för leuprorelin-innehållande depotläkemedel och för att minimera de medicineringsfel som begås av patienterna, ska samtliga innehavare av godkännande för försäljning se till att leuprorelin-innehållande depotläkemedel hanteras, bereds och administreras endast av sjukvårdspersonal som har kunskap om dessa förfaranden. Därför ska ett uttalande om att produkten ska hanteras, beredas och administreras endast av sjukvårdspersonal som har kännedom om dessa förfaranden läggas till i avsnitt 4.2 i produktresumén och i avsnitt 3 i bipacksedeln för alla leuprorelin-innehållande depotläkemedel. I detta avseende bör alla hänvisningar i produktinformationen om patientens självadministrering tas bort.

Med tanke på den högre rapporteringsfrekvensen för medicineringsfel som noterades efter den tidigare spridningen av DHPC-brev om Eligard, anses det att DHPC-breven har påverkat sjukvårdspersonalens medvetenhet om potentialen för medicineringsfel. PRAC enades därför om att ett DHPC skulle spridas för att betona vikten av att noggrant och i detalj följa rekonstitueringsprocessen för alla leuprorelin-innehållande depotläkemedel.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendationen.

Övergripande slutsats

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för leuprorelin-innehållande depotläkemedel är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen och villkoren.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av leuprorelin-innehållande depotläkemedel.