

Bilag II

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Methotrexat har været godkendt i Den Europæiske Union siden 1960'erne. Det er indiceret til behandling af kræftsygdomme som f.eks. akut lymfatisk leukæmi (ALL) og forskellige inflammatoriske tilstande, herunder reumatoid arthritis, juvenil idiopatisk arthritis, psoriasis og psoriasisarthritis, samt som steroidbesparende tillægsbehandling ved Crohns sygdom.

De enkelte grupper af indikationer har forskellige doseringsregimer:

- Til behandling af kræftsygdomme kan der anvendes forskellige doseringsregimer, herunder daglig dosering;
- Til behandling af autoimmune sygdomme, der kræver immunsupprimerende terapi, f.eks. reumatoid arthritis, psoriasis, Crohns sygdom og andre autoimmune tilstande, ordineres det som en lav dosis én gang om ugen.

Methotrexat-holdige lægemidler er godkendt i alle EU's medlemsstater, hvor enten en oral eller parenteral formulering eller begge dele kan fås.

Der er rapporteret om alvorlige tilfælde af overdosering, indimellem med dødelig udgang, hos patienter, der ved en fejl har fået produktet dagligt i stedet for ugentligt ved indikationer, der kræver ugentlig dosering. Selvom der allerede er iværksat yderligere risikominimerende foranstaltninger, indkommer der fortsat sådanne rapporter.

På baggrund af disse lægemiddelovervågningsdata indledte Spanien den 22. marts 2018 derfor en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og bad PRAC om at vurdere kerneårsagerne til medicineringsfejlene og betydningen af risikoen herfor for benefit/risk-forholdet for methotrexat i oral formulering og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Desuden vedtog PRAC på sit plenarmøde i april 2018 at udvide gennemgangen til også at omfatte parenterale formuleringer af methotrexat, da der også er indberettet en række sager med disse formuleringer, og da indgivelsesvej og lægemiddelform ikke er specificeret i mange af de indberettede sager vedrørende "fejlagtig hyppighed af dosering" af methotrexat.

PRAC har den 11. juli 2019 vedtaget en anbefaling, der efterfølgende er blevet vurderet af CHMP, jf. artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

De risici, der er forbundet med fejlagtig brug af methotrexat dagligt i stedet for ugentligt, gør methotrexat til et af de lægemidler, hvor der er højest risiko for medicineringsfejl. En systematisk gennemgang ved Saedder og kolleger (2014)¹ har vist, at 47 % af alle alvorlige medicineringsfejl forårsages af kun syv lægemiddelklasser, hvor methotrexat står for den højeste procentdel af hændelser. Ud af de 74 artikler, der opfyldte gennemgangens inklusionskriterier, indeholdt 73 desuden oplysninger om en alvorlig bivirkning forårsaget af methotrexat-relaterede medicineringsfejl (fundet i de amerikanske sundhedsmyndigheders bivirkningsrapporteringssystem). Siden starten af 1996 er medicineringsfejl med oralt lavdosis-methotrexat, som har medført skade eller dødsfald, blevet indberettet til Institute for Safe Medication Practices (ISMP) og omtalt i mere end 50 af instituttets nyhedsbreve, men på trods af dette og en lang række risikominimerende foranstaltninger bliver

¹ Saedder EA1, Brock B, Nielsen LP, Bonnerup DK, Lisby M.: Identifying high-risk medication: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jun; 70(6): 637-45.

methotrexat ved med at være genstand for dokumenterede alvorlige medicineringsfejl (Grissinger, 2018²).

På trods af de risikominimerende foranstaltninger sker der stadig medicineringsfejl i EU/EØS. For at vurdere kerneårsagerne til og betydningen af risikoen for medicineringsfejl ved fejlagtig daglig dosering i stedet for ugentlig dosering har PRAC gennemgået analyser af hændelsesrapporter om fejlagtig daglig brug i stedet for ugentlig brug af methotrexat-holdige lægemidler, herunder rapporter uden uønskede hændelser, for perioden 1. januar 2013 til 31. marts 2018. Disse data kommer fra EudraVigilance-databasen samt fra indehaverne af markedsføringstilladelse for methotrexat-holdige lægemidler, idet analyserne også omfatter hændelsesrapporter om medicineringsfejl fra virksomhedernes lægemiddelovervågningsdatabaser og fra litteraturen. Dataene har vist, at der fortsat indberettes svære, livstruende og fatale tilfælde af overdosering som følge af medicineringsfejl med methotrexat-holdige lægemidler på trods af de iværksatte risikominimerende foranstaltninger. Der er hovedsagelig rapporteret om fejlagtig daglig brug i stedet for ugentlig brug af methotrexat ved orale formuleringer i ikke-onkologiske indikationer, primært reumatoid arthritis og psoriasis, men dette ses også ved brug af parenterale formuleringer, ligesom der er mange rapporter, hvor indgivelsesvejen ikke er angivet.

PRAC har foretaget en omfattende vurdering af spontant rapporterede tilfælde efter markedsføring. Nogle relevante data er måske ikke blevet oplyst i alle spontant rapporterede tilfælde efter markedsføring, men kerneårsagsanalysen er blevet yderligere underbygget af data fra litteraturen, der giver en mere detaljeret beskrivelse af tilfælde af medicineringsfejl med methotrexat. Feedbacken fra sundhedsfaglige organisationer har også givet mere indsigt i kerneårsagerne til fejlene.

Ud fra de tilgængelige data har PRAC bemærket, at ovenfor omtalte risiko for medicineringsfejl kan ses i alle stadier af medicineringsprocessen fra ordinerings til indgivelse. Der er afdækket forskellige årsager til forekomsten af medicineringsfejl. Den tvetydighed, der skyldes, at produktet er godkendt til forskellige indikationer med forskellige doseringsregimer, og det faktum, at der ikke står tydelige og visuelle advarsler på emballagen om, at produktet skal indgives én gang ugentligt, samt anvendelse af bulkpakninger blev identificeret som kerneårsager til medicineringsfejl. Manglende viden og manglende tydelighed, hvad angår doseringsregimet med indgivelse én gang ugentligt i nogle indikationer, er også noget, der går igen, og som ikke er begrænset til patientniveau. Hospitalsindlæggelse og skift mellem institutioner og læger anføres også som en kerneårsag til ringe eller manglende kommunikation mellem patient/læge, læge/læge og læge/sygeplejerske. Der er også rapporteret om dispenseringsfejl. Analyserne af hændelsesrapporterne har vist, at ældre patienter er mere tilbøjelige til fejlagtig daglig dosering af methotrexat, idet over halvdelen af de rapporterede tilfælde omfatter ældre patienter (65 eller derover). Andre delgrupper af patienter vurderes også at være omfattet af risikoen, f.eks. patienter med nedsat hukommelse og kognition, patienter med nedsat syn, patienter, der har svært ved at følge skriftlige anvisninger, patienter, der opdeler deres ugentlige orale methotrexat-dosis, og patienter, der har flere sygdomme og skal have anden medicin samtidigt.

Under gennemgangen har PRAC drøftet med patienter og sundhedspersoner, hvordan de risikominimerende foranstaltninger, der allerede er truffet, kan blive skærpet, og om der bør træffes yderligere foranstaltninger.

For at øge bevidstheden og minde sundhedspersoner og patienter om, at der skal anvendes et doseringsregime med indgivelse én gang ugentligt ved behandling af visse tilstande, skal indehaverne af markedsføringstilladelse til orale methotrexat-holdige lægemidler med mindst én indikation, der kræver indgivelse én gang ugentligt, forsyne den ydre og indre emballage med en visuel påmindelse

² Grissinger M. Severe Harm and Death Associated With Errors and Drug Interactions Involving Low-Dose Methotrexate. P T. 2018 Apr; 43(4): 191-248.

om, at patienterne skal tage produktet én gang om ugen ved de indikationer, der er omfattet af det ugentlige doseringsregime, jf. PSUSA'en (EMA/H/C/PSUSA/00002014/201706). Det blev bemærket, at der har været mange forskellige ordlyde og advarselstyper, fra en meget lille tekst på den ene side af emballagen i sort skrift til en stor tekst i rød ramme på flere sider af den ydre emballage, påtryk af en kalender eller plads til at markere, hvilken dag lægemidlet skal tages, samt forskellige typer advarselstekster. For at imødegå disse forskelle anbefaler PRAC, at denne foranstaltning gennemføres med større konsistens, så der defineres tydelige, præcise og utvetydige advarsler, der skal stå på disse lægemidlers ydre og indre emballage. Selvom antallet af sager vedrørende medicineringsfejl ved parenterale formuleringer er mindre end ved orale formuleringer, vurderes risikoen for medicineringsfejl i form af dosering/anvendelse dagligt i stedet for én gang ugentligt desuden at være et generelt problem for alle methotrexat-holdige lægemidler med mindst én indikation, der kræver indgivelse én gang ugentligt. Derfor vurderer PRAC, at den visuelle påmindelse, der skal anføres på den ydre emballage for orale formuleringer af methotrexat, også bør anføres på den ydre emballage for parenterale formuleringer af methotrexat, hvor der er mindst én indikation, der kræver indgivelse én gang ugentligt, og at den korte advarsel, der skal anføres på den indre emballage for orale formuleringer, også bør anføres på den mellemliggende (hvis relevant) og indre emballage for parenterale formuleringer. Tilsvarende bør den indrammede advarsel, der skal anføres i produktinformationen (produktresuméets punkt 4.2) for orale formuleringer af methotrexat, også anføres i produktinformationen for parenterale formuleringer, jf. PSUSA'en.

Der er også set medicineringsfejl ved anvendelse af bulkpakninger. Det er navnlig blevet rapporteret, at bulkpakninger som f.eks. beholdere og rør ikke muliggør sporing, idet det ikke er let at tælle de resterende tabletter, hvilket gør det vanskeligt for både patienter og omsorgspersoner at opdage fejlen. Ved bulkpakninger er der desuden risiko for at gå glip af advarselsinfoen ved ompakning, hvilket f.eks. er almindelig praksis på klinikker/hospitaler. For at løse dette problem anbefaler PRAC, at bulkpakninger som f.eks. beholdere og rør bør udskiftes med blisterkort for alle tabletformuleringer af methotrexat. Da en sådan udskiftning kan kræve mange tekniske ændringer, og for ikke at bringe tilgængeligheden af methotrexat-formuleringer i nogle medlemsstater i fare, har PRAC godkendt en implementeringsperiode på op til 4 år efter afslutningen af denne procedure.

For at minimere risikoen for ordineringsfejl, som skyldes manglende viden hos den læge, der ordinerer methotrexat til indgivelse én gang ugentligt ved behandling af autoimmune sygdomme, vurderer PRAC, at methotrexat udelukkende bør ordineres af læger med ekspertise i anvendelse af methotrexat og fuld forståelse af risiciene ved methotrexat-behandling. Det anbefales derfor, at produktinformationen for alle methotrexat-holdige lægemidler med mindst én indikation, der kræver dosering én gang ugentligt, opdateres i overensstemmelse hermed. Da det desuden er vigtigt at forstå doseringsregimet med indgivelse af methotrexat én gang ugentligt for at undgå, at patienterne eller deres omsorgspersoner doserer forkert, og for at sikre, at dette særlige behandlingsregime følges, vurderes det nødvendigt at opdatere produktinformationen for methotrexat-produkter, som har mindst én indikation, der kræver indgivelse én gang ugentligt, for at advare sundhedspersoner om, at de skal begrænse anvendelsen af oralt methotrexat til patienter/omsorgspersoner, der er i stand til følge doseringsregimet med indgivelse én gang ugentligt.

En opdeling af den ordinerede dosis i flere indtag er rapporteret som en risikofaktor for medicineringsfejl, og der er ikke fundet robust evidens, der understøtter dette regimes effektivitet, ligesom der ikke er identificeret patientgrupper, for hvem fordelene ved en opdeling af dosen vil opveje risikoen for medicineringsfejl. Det bemærkes også, at de gældende europæiske retningslinjer ikke nævner en mulighed for at opdele dosen. En sådan praksis anbefales ikke, da det samlet set vurderes, at den kan give mere forvirring og føre til flere medicineringsfejl. Enhver henvisning til opdeling af dosen i produktinformationen bør derfor slettes.

For at øge sundhedspersoners bevidsthed om risikoen for medicineringsfejl og de mulige konsekvenser heraf vurderes det, at informationsmateriale til sundhedspersoner om orale methotrexat-formuleringer bør udarbejdes eller opdateres (alt efter hvad der er relevant) for at oplyse dem om, at der er risiko for dødelig overdosering ved medicineringsfejl, herunder daglig indgivelse i stedet for ugentlig indgivelse, at patienter og pårørende/omsorgspersoner skal oplyses specifikt om doseringsregimet med indgivelse én gang ugentligt, og at det er meget vigtigt at skrive recepterne uden brug af forkortelser og med tydelig instruktion om indgivelse én gang ugentligt samt angivelse af den pågældende indgivelsesdag. Informationsmaterialet bør også indeholde en påmindelse til apotekpersonalet om at rådgive patienten, hvad angår risikoen for fejlagtig daglig dosering i stedet for ugentlig dosering.

PRAC har desuden henstillet til, at der udarbejdes et patientkort, som kan indsættes i eller vedhæftes den ydre emballage. Patientkortet vurderes at være et nødvendigt værktøj, der kan minde patienterne om, at de kun skal tage lægemidlet én gang om ugen, oplyse om alvorlige bivirkninger, der kan have dødelig udgang, om symptomerne på overdosering og håndtering af eventuelle symptomer, og minde patienterne om, at de skal vise kortet til sundhedspersoner, der ikke kender til deres methotrexat-behandling, og fortælle dem, at de får lægemidlet én gang om ugen (f.eks. ved indlæggelse på hospital eller ændring af behandling). Patienten bør notere den ugedag, hvor methotrexat skal tages, på kortet.

Risikoen for medicineringsfejl, der skyldes fejlagtig daglig dosering i stedet for ugentlig dosering, er en væsentlig identificeret risiko, og for alle methotrexat-holdige lægemidler, hvor der kræves yderligere risikominimerende foranstaltninger for at imødegå denne risiko (dvs. udskiftning af beholdere/rør med blisterkort, anvendelse af informationsmateriale og patientkort), bør der udarbejdes en risikostyringsplan (RMP) med angivelse af alle vedtagne lægemiddelovervågningsaktiviteter og risikominimerende foranstaltninger.

For at få mere viden om årsagerne til medicineringsfejl, så disse kan forebygges hensigtsmæssigt, og for at måle effektiviteten af de vedtagne risikominimerende foranstaltninger skal alle indehavere af markedsføringstilladelse indføre og anvende et målrettet opfølgningsspørgeskema for alle indberettede methotrexat-relaterede medicineringsfejl og deraf følgende overdosering, jf. PRAC's anbefalinger.

Der er også vedtaget en plan for direkte kommunikation med relevante sundhedspersoner for at informere disse pr. brev om de nye anbefalinger og de vedtagne risikominimerende foranstaltninger.

I lyset af ovenstående vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for methotrexat-holdige lægemidler fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne betingelser for markedsføringstilladelse og de vedtagne ændringer af produktinformationen og øvrige risikominimerende foranstaltninger gennemføres.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) har behandlet sagen vedrørende methotrexat-holdige lægemidler i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC har gennemgået alle de fremsendte data vedrørende methotrexat-holdige lægemidler, hvad angår den afdækkede væsentlige risiko for medicineringsfejl, når methotrexat til indtagelse én gang ugentligt ved en fejl bliver taget dagligt, kerneårsagerne til denne risiko og effektiviteten af de iværksatte risikominimerende foranstaltninger. Gennemgangen omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse samt input fra patienter og sundhedspersoner.

- PRAC har undersøgt kerneårsagerne til ovenfor omtalte risiko for medicineringsfejl og bemærker, at disse kan finde sted på alle stadier af medicineringsprocessen.
- PRAC bemærker, at der fortsat indberettes svære, livstruende og fatale tilfælde af overdosering, der skyldes medicineringsfejl med methotrexat-holdige lægemidler, og at de iværksatte risikominimerende foranstaltninger ikke har været tilstrækkeligt effektive til at forebygge medicineringsfejl, navnlig med orale formuleringer af methotrexat.
- PRAC vurderer, at der er behov for at skærpe de nuværende risikominimerende foranstaltninger ved at tilføje advarsler i produktinformationen og anføre visuelle påmindelser på den ydre, mellemliggende og indre emballage for methotrexat-holdige lægemidler med mindst én indikation, der kræver indgivelse én gang ugentligt (for både oral og parenteral anvendelse).
- Desuden anbefaler PRAC også andre ændringer i produktinformationen for alle methotrexat-holdige lægemidler med mindst én indikation, der kræver indgivelse én gang ugentligt, således at det anføres, at kun læger med ekspertise i anvendelse af methotrexat-holdige lægemidler bør ordinere disse, og at sundhedspersoner bør sikre sig, at patienterne eller deres omsorgspersoner er i stand til at følge doseringsregimet med indgivelse én gang ugentligt. Derudover bør det ikke længere anbefales at opdele dosen i flere indtag.
- I betragtning af de mange indberettede tilfælde af fejlagtig daglig dosering af orale methotrexat-formuleringer vurderer PRAC, at informationsmateriale til sundhedspersoner vedrørende disse lægemidler bør udarbejdes eller opdateres (alt efter hvad der er relevant), ligesom et patientkort bør følge med lægemidlet for at øge bevidstheden yderligere, jf. de vedtagne hovedpunkter. Hvad angår alle tabletformuleringer af methotrexat, er det også blevet vedtaget, at de beholdere og rør, der aktuelt anvendes som indre emballage, bør udskiftes med blisterkort. Disse risikominimerende foranstaltninger bør beskrives i en risikostyringsplan.
- Der er også vedtaget en plan for direkte kommunikation med sundhedspersoner, herunder fremsendelse af brev.
- Endelig har PRAC vedtaget, at der skal anvendes målrettede opfølgningsspørgeskemaer i alle indberettede sager om medicineringsfejl med methotrexat og deraf følgende overdosering.

I lyset af ovenstående vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for methotrexat-holdige lægemidler fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne betingelser for markedsføringstilladelse og de vedtagne ændringer af produktinformationen og øvrige risikominimerende foranstaltninger gennemføres.

Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for methotrexat-holdige lægemidler ændres.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

På baggrund af ovenstående vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for methotrexat-holdige lægemidler fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen, og i henhold til ovennævnte betingelser.

CHMP anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for methotrexat-holdige lægemidler ændres.