

Příloha II

Vědecké závěry a zdůvodnění změny registrací

Vědecké závěry

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Autoinjektory byly vynalezeny v 60. letech 20. století v rámci vojenského výzkumu ve Spojených státech amerických (USA). Původně se používaly k terénnímu podávání atropinu, protijedu proti nervovým přípravkům v biologických zbraních. První adrenalinové autoinjektory (AAI) byly vyvinuty a zavedeny na trh léčivých přípravků přibližně před 25 lety v USA. Adrenalinové autoinjektory jsou indikovány v rámci neodkladné léčby závažných alergických reakcí (anafylaxe), např. na hmyzí píchnutí či kousnutí, potraviny, léčiva a další alergenů, i u idiopatické či zátěží navozené anafylaxe.

Regulační orgán pro léčivé přípravky a zdravotnické výrobky Spojeného království (MHRA) provedl přezkoumání veškerých registrovaných adrenalinových autoinjektorů za účelem vyhodnocení nejúčinnějšího místa pro injekci, srozumitelnosti návodů k použití i nejvhodnější délky jehly autoinjektoru pro zajištění intramuskulárního (i.m.) podání injekce adrenalinu. Klíčovým zjištěním přezkoumání byla skutečnost, že neexistují pevné důkazy o tom, že prostředky pro podání dodávají adrenalin u všech pacientů intramuskulárně. To, zda podání proběhne subkutánní nebo intramuskulární cestou, je ovlivněno důležitými faktory, jako jsou variabilní hloubka uložení svalů pod kůží (STMD), pohlaví, délka jehly a samotný mechanismus prostředku. Záležitost byla poté předána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES.

Použití adrenalinu k léčbě anafylaxe je zavedeno jako doporučená první linie léčby. Účinnost adrenalinu v léčbě anafylaxe je dostatečně podložena náhodnými i retrospektivními důkazy. Bezpečnost adrenalinu je také dobře prokázána a u intramuskulárního (i.m.) podání byl prokázán obzvláště silný bezpečnostní profil. Jako preferovaná cesta podání v neodkladné situaci byla stanovena i.m. cesta, ačkoli v závažných případech může být indikováno i intravenózní podání. Publikované klinické údaje naznačují, že rychlost absorpce je při podkožním (s.c.) podání adrenalinu pomalejší.

Výbor CHMP zvážil celkové dostupné neklinické i klinické důkazy týkající se podávání adrenalinu z adrenalinových autoinjektorů a vzal v úvahu i to, zda informace o přípravku obsahují jasný a podrobný návod k vhodnému použití. Výbor CHMP vzal v úvahu také výsledky konzultací se zdravotnickými pracovníky, odborníky a Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

Obecně se uznává, že z hlediska dosahování rychlosti vzestupu a hladin adrenalinu v plazmě, které jsou při léčbě anafylaxe nejúčinnější, je i.m. podání lepší než s.c. podání. Neexistuje ovšem dostatečné množství důkazů, které by zaručovaly, že u autoinjektorů, které jsou v EU v současnosti registrované, dochází, byť za optimálních podmínek, u všech pacientů k i.m. podání adrenalinu, ani že je i v případě i.m. podání léčivého přípravku zajištěna z jedné injekce dostatečná expozice. Jestliže je i.m. podání při jedné injekci nedostatečné, doporučuje se podání druhé injekce.

Většina důkazů o prostupu adrenalinu do tkání je založena na neklinických údajích s použitím želatinového nebo prasečího modelu. I když u těchto neklinických modelů bylo prokázáno, že adrenalin je vystřelován ve větším či menším rozsahu až za špičku jehly, je výbor CHMP toho názoru, že zůstává otázkou, jak reprezentativní jsou tyto modely z hlediska lidské tkáně.

Výsledky ze studií farmakokinetiky (Simons, 1998¹, 2001²) podporují doporučení z pokynů (např. pokynu pro resuscitaci ve Spojeném království) v tom smyslu, že preferovanou cestou podání při léčbě anafylaxe je intramuskulární injekce, protože pro zajištění nefatálního výsledku je důležitá rychlá odezva.

¹ F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Janet R Roberts, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, and Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. Journal of allergy and clinical immunology. Leden 1998

² F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, and Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection. Journal of allergy and clinical immunology 108(5); 2001, 871–873

Hlavní dostupné klinické údaje jsou zaměřeny na průkaz hloubky uložení svalu pod kůží (STMD) u dospělých i dětí a výbor CHMP konstatoval, že mezi studiemi nepanuje shoda, přičemž v některých studiích nebyla zjištěna korelace mezi hloubkou STMD a indexem tělesné hmotnosti (BMI) nebo hmotností (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), zatímco v jiných studiích korelace nalezena byla (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Existuje nicméně shoda, že u mnoha pacientů, jak u dospělých, tak u dětí, je obecně hloubka STMD větší než délka jehel v současné době dostupných adrenalinových autoinjektorů.

Hloubka STMD je jediným faktorem, který ovlivňuje, zda se adrenalin dostane do svalové vrstvy či nikoliv. Výbor CHMP souhlasí s tím, že existuje řada faktorů, které mohou ovlivňovat, zda je adrenalin při použití adrenalinového autoinjektoru podán do svalu nebo do podkožní tkáně.

Dalším faktorem je délka jehly, přičemž pokyny Rady pro resuscitaci ve Spojeném království doporučují pro intramuskulární injekci optimálně jehlu o délce 25 mm; výbor CHMP nicméně konstatoval, že tyto pokyny jsou sepsány pro použití v nemocničních podmínkách, ve kterých zdravotničtí pracovníci obecně injikují adrenalin s použitím manuální jehly a injekční stříkačky, nikoli pomocí autoinjektoru.

Svou úlohu mohou hrát i další faktory, například mechanismus účinku (s pružinou či bez ní) a metoda podání použitá u prostředku (napřáhnutí a zabodnutí nebo umístění a stisknutí), úhel umístění na kůži a síla použitá k aktivaci prostředku. Výbor CHMP konstatoval, že mezi studiemi nepanuje shoda ohledně stlačení tkáně. Někteří výzkumníci jsou toho názoru, že i když je délka jehly kratší než hloubka STMD, je i.m. injekce stále možná, jelikož fyzické stlačení podkožní tkáně silou prostředku může pomoci překonat nedostatečnou délku jehly. Na druhé straně jiní výzkumníci vyjadřují názor, že stlačení postihuje převážně sval spíše než podkožní tkáň a že nedostatečná délka jehly tedy stlačením překonána není. Je také nutné vzít v úvahu překonání bariéry fascia lata – vazivové tkáně obklopující sval. Dokud nebudou tyto nejasnosti vyřešeny, bude u člověka potřeba nalézt rozhodnější důkazy o rychlosti a rozsahu podání adrenalinu do krevního oběhu po použití různých adrenalinových autoinjektorů, z čehož bude možné odvodit místo podání.

Výbor CHMP vzal na vědomí, že velmi důležité je také dodržení postupu ze strany pacientů / pečujících osob při použití autoinjektorů, o čemž poskytují ve své studii důkazy Brown J. a kol. (2015)⁷. Skutečnost, že 15 % matek nebylo schopno z autoinjektoru úspěšně „vypálit“, dokládá, že je nutno zlepšit pomůcky pro zácvik pacientů a že zácvik je nutné v pravidelných intervalech opakovat. Výbor CHMP se shodl na obrovském významu vhodného zácviku jak pacientů / pečujících osob, tak zdravotnických pracovníků, i obsáhlých vzdělávacích materiálů.

Výbor CHMP konstatoval, že chybějí klinické důkazy z randomizovaných, kontrolovaných studií, což je důsledkem logistických i etických problémů souvisejících s prováděním takových studií v neodkladných situacích, zejména při kontrole placebem. Výbor CHMP byl nicméně toho názoru, že by měly být zváženy studie farmakokinetiky či farmakodynamiky u zdravých dobrovolníků reprezentujících široké spektrum fenotypů, případně zobrazovací studie u zdravých dobrovolníků, zaměřené na objasnění vlivu různých faktorů na distribuci, expozici a aktivitu adrenalinu při podání cestou adrenalinového autoinjektoru.

³ Song T, Nelson M, Chang J, et al. Adequacy of the epinephrine auto-injector needle length in delivering epinephrine to the intramuscular tissues. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:539-542

⁴ Dawn Stecher, Blake Bulloch, Justin Sales, Carrie Schaefer and Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? *Paediatrics*. 2009, 124(1):p65-70

⁵ Bhalla, M.C., B.D. Gable, J.A. Frey, M.R. Reichenbach, and S.T. Wilber, Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy. *Am J Emerg Med*, 2013.

⁶ Daniel C. Bewick, MD, Neville B. Wright, MD, Richard S. Pumphrey, MD, Peter D. Arkwright, MD, DPhil. Anatomic and anthropometric determinants of intramuscular versus subcutaneous administration in children with epinephrine autoinjectors. *J Allergy Clin Immunol Pract* Month 2013. Clinical Communication

⁷ Brown J, Tuthill D, Alfaham M et al. (2013) A randomised maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices. *Paediatr. Allergy Immunol*. 00:1-5.

Výbor CHMP požádal odborníky o doporučení ohledně realizovatelnosti provádění zobrazovacích nebo farmakokinetických studií nebo jakýchkoli jiných studií či testů, které by mohly být provedeny, a požádal také o doporučení výboru PRAC ohledně databází nebo jiných zdrojů údajů, které by mohly obsahovat informace o vlastním používání prostředku.

Odborníci se při konzultacích jednomyslně shodli na tom, že studie farmakokinetiky by byla vhodná za účelem získání informací o optimálních parametrech podání; skupina také konstatovala možnost, že v téže studii by mohly být shromažďovány i farmakodynamické údaje. Výbor PRAC usoudil, že v EU nejsou zjištěny žádné zdroje údajů, které by u adrenalinových autoinjektorů umožňovaly formální epidemiologický přístup k hodnocení vlastního používání nebo selhání prostředku.

Výbor CHMP konstatoval, že informace o přípravku se u různých autoinjektorů obecně ve vysoké míře shodují, zejména v hlavních sděleních týkajících se například okamžitého vyhledání lékařské pomoci po podání jedné injekce, opatrnosti při použití u určitých populací pacientů a skutečnosti, že adrenalin by měl být podáván intramuskulárně, aby se maximalizovala pravděpodobnost pozitivního výsledku léčby anafylaxe. Výbor CHMP nicméně usoudil, že několik bodů si zasluhuje další objasnění.

Výbor CHMP proto doporučil změnit informace o přípravku tak, aby odrážely nejistotu ohledně dostatečnosti podání jedné injekce u všech uvedených epizod a doporučovaly předepisovat pacientům dvě pera, která by s sebou pacienti měli neustále nosit, zahrnovaly doporučení, aby osoby z nejbližšího okolí pacienta byly zaškoleny na používání adrenalinových autoinjektorů, a obsahovaly informace o délce jehly. Výbor CHMP dále doporučil, aby byla prostřednictvím plánů řízení rizik předložena a odsouhlasena další opatření k minimalizaci rizik včetně vzdělávacích materiálů. Vzdělávací materiály zahrnují mimo jiné záznamový prostředek, instruktážní audiovizuální materiál a seznam bodů pro předepisující lékaře s cílem usnadnit diskuzi mezi předepisujícím lékařem a pacientem a poskytnout dostatečné množství informací o optimálním způsobu použití, podání a skladování přípravku.

Výbor CHMP dále uložil povinnost provést studii farmakokinetiky/farmakodynamiky za účelem objasnění vlivu různých faktorů na distribuci, expozici a aktivitu adrenalinu při podání cestou autoinjektoru a vyjádřil podporu možné studii hodnotící účinnost navrhovaných opatření k minimalizaci rizik a provedení pozorovací studie zaměřené na hodnocení použití a incidence absence účinnosti či selhání prostředku.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik zůstává u adrenalinových autoinjektorů příznivý za předpokladu, že budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku a výše uvedená další opatření k minimalizaci rizik.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- výbor CHMP zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES u adrenalinových autoinjektorů;
- výbor CHMP zvážil veškeré dostupné neklinické i klinické údaje informující o tom, zda je adrenalin podávaný cestou autoinjektoru podáván intramuskulárně či subkutánně, včetně údajů předložených držiteli rozhodnutí o registraci, konzultací se zdravotnickými pracovníky, odborníky a Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC);
- výbor CHMP usoudil, že účinnost adrenalinu při léčbě anafylaxe je dostatečně podložena náhodnými i retrospektivními důkazy, že bezpečnost adrenalinu je také dobře prokázána a že byl prokázán silný bezpečnostní profil, zejména u i.m. podání;

- výbor CHMP usoudil, že jako preferovaná cesta podání adrenalinu v neodkladných situacích je stanovena intramuskulární cesta, ačkoli u závažných případů může být indikováno intravenózní podání;
- výbor CHMP usoudil, že existuje více faktorů, které mohou ovlivnit, zda je adrenalin při použití adrenalinového autoinjektoru podán do svalu či podkožní tkáně, například délka jehly, mechanismus působení prostředku, úhel umístění na kůži, síla použitá k aktivaci prostředku a dodržení postupu ze strany pacienta / pečující osoby. Zácvik a poučení jak pacientů / pečujících osob, tak zdravotnických pracovníků jsou považovány za velmi významné;
- výbor CHMP konstatoval, že u by různých autoinjektorů bylo přínosné aktualizovat informace o přípravku tak, aby zahrnovaly upozornění a opatření pro použití týkající se nejistoty ohledně dostatečnosti podání jedné injekce u všech uvedených epizod a doporučení předepisovat pacientům dvě pera, která by s sebou pacienti měli neustále nosit, zácvik osob z nejbližšího okolí pacienta a informací o délce jehly;
- výbor CHMP dospěl k závěru, že jsou nutná další opatření k minimalizaci rizik, například vzdělávací materiály, které mají být předloženy a odsouhlaseny prostřednictvím plánů řízení rizik. Výbor CHMP také dospěl k závěru, že je nutné provést studii farmakokinetiky/farmakodynamiky za účelem objasnění vlivu různých faktorů na distribuci, expozici a aktivitu adrenalinu při podání cestou adrenalinového autoinjektoru;

výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik adrenalinových autoinjektorů zůstává příznivý za předpokladu, že budou dodrženy podmínky rozhodnutí o registraci a budou vzaty do úvahy změny informací o přípravku a další doporučená opatření k minimalizaci rizik.

Výbor CHMP proto v souladu s články 31 a 32 směrnice 2001/83/ES doporučuje změnu registrace pro všechny léčivé přípravky uvedené v příloze I, přičemž potřebné úpravy příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III.

Podmínky ovlivňující rozhodnutí o registraci jsou uvedeny v příloze IV.