

## **Anness II**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

### Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika

L-injetturi awtomatiċi ġew ivvintati fis-sittinijiet wara riċerka militari fl-Istati Uniti tal-Amerka (USA). Dawn kienu oriġinarjament użati għall-għoti fil-qasam tal-atropina, l-antidotu għall-aġenti nervini fl-armi bijoloġiċi. L-ewwel injetturi awtomatiċi tal-adrenalina (AAI) kienu żviluppati u introdotti fis-suq mediku madwar 25 sena ilu fl-Istati Uniti. L-injetturi awtomatiċi tal-adrenalina huma indikati fil-kura ta' emerġenza ta' reazzjonijiet allergiċi severi (anafilassi) pereżempju għal tingiż jew gdim tal-insetti, ikel, mediċini u allergeni oħrajn kif ukoll anafilassi idjopatika jew ikkawżata mill-eżerċizzju.

L-Aġenzija Regulatorja tal-prodotti tal-Kura tas-Saħħa u l-Mediċini tar-Renju Unit (MHRA) wettqet reviżjoni tal-injetturi awtomatiċi tal-adrenalina awtorizzati kollha biex tevalwa s-sit l-aktar effikaċi għall-injezzjoni, iċ-ċarezza tal-istruzzjonijiet għall-użu kif ukoll it-tul tal-labra tal-injettur awtomatiku l-aktar xierqa biex jiġu żgurati għoti ġol-muskolu (IM) tal-injezzjoni tal-adrenalina. Sejba ewlenija tar-reviżjoni kienet li m'hemm ebda evidenza b'saħħitha li l-apparati tal-għoti jagħtu l-adrenaline ġol-muskolu fil-pazjenti kollha. Il-varjabbiltà fil-fond mill-ġilda sal-muskolu (STMD), is-sess, it-tul tal-labra u l-mekkanizmu tal-apparat innifsu huma fatturi importanti li jiddeterminaw jekk il-mod kif jingħata huwiex IM jew SC. Il-kwistjoni ġiet riferuta lill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) għal reviżjoni skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE.

L-użu tal-adrenalina biex tiġi kkurata anafilassi huwa stabbilit bħala l-kura preferuta rrakomandata. L-effikaċja tal-adrenalina fil-kura tal-anafilassi hija appoġġjata sew minn evidenza aneddotali u retrospettiva. Is-sigurtà tal-adrenalina hija wkoll stabbilita sew, u wriet profil tas-sigurtà partikolarment b'saħħtu bl-għoti ġol-muskolu (IM). Il-mod preferut ta' kif jingħata f'sitwazzjoni ta' emerġenza ġie stabbilit bħala ġol-muskolu, għalkemm l-għoti ġol-vina jista' jiġi indikat f'każijiet severi. Dejta klinika ppubblikata tindika li r-rata ta' assorbiment hija mtawla jekk l-adrenalina tingħata taħt il-ġilda (SC).

Is-CHMP ikkunsidra l-evidenza klinika u mhux klinika kollha disponibbli fuq l-għoti tal-adrenalina minn injetturi awtomatiċi tal-adrenalina u fuq jekk l-informazzjoni dwar il-prodott tinkludix struzzjonijiet ċari u ddettaljati għal użu xieraq. Is-CHMP ikkunsidra wkoll ir-riżultati tal-konsultazzjonijiet mal-professjonisti fil-kura tas-saħħa, l-esperti u l-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC).

Huwa ġeneralment aċċettat li l-għoti ġol-muskolu huwa superjuri għall-għoti taħt il-ġilda biex jilhaq ir-rata ta' żieda u l-livelli ta' adrenalina fil-plażma li huma l-aktar effikaċi biex tiġi kkurata anafilassi. Madankollu, m'hemm biżżejjed evidenza biex jiġi żgurati, anki taħt l-aħjar ċirkustanzi, l-għoti ġol-muskolu tal-adrenalina lill-pazjenti kollha bl-injetturi awtomatiċi disponibbli li huma awtorizzati fl-UE u, anki jekk il-mediċina tingħata ġol-muskolu, li l-espożizzjoni minn injezzjoni waħdiena ser tkun biżżejjed. Jekk l-għoti ġol-muskolu ma jkunx biżżejjed b'injezzjoni waħda, l-għoti ta' injezzjoni oħra huwa rakkomandat.

Il-biċċa l-kbira tal-evidenza għall-penetrazzjoni tal-adrenalina fit-tessut hija bbażata fuq dejta mhux klinika permezz ta' mudell tal-ġelatina jew mudell tal-porċini. Filwaqt li dawn il-mudelli mhux kliniċi wrew li l-adrenalina hija mistennija lil hinn mill-ponta tal-labra, bejn wiehded u ieħor is-CHMP kien tal-fehma li għad hemm dubji dwar kemm dawn il-mudelli huma rappreżentattivi tat-tessut tal-bniedem.

Ir-riżultati mill-istudji PK (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) jappoġġjaw ir-rakkomandazzjonijiet tal-linja gwida (eż. Linja Gwida għar-Risuxxizzjoni tar-Renju Unit) li injezzjoni ġol-muskolu hija l-mod preferut ta'

<sup>1</sup> F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Janet R Roberts, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, u Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology*. Jannar 1998

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

kif għandu jingħata fil-kura ta' anafilassi bħala rispons rapidu hija importanti biex jiġi żgurat eżitu mhux fatali.

Id-dejta klinika ewlenija disponibbli hija ffukata fuq li turi l-fond mill-ġilda sal-muskolu (STMD) fl-adulti u t-tfal u s-CHMP innota li hemm inkonsistenza bejn l-istudji b'xi wħud ma jsibu l-ebda korrelazzjoni bejn STMD u l-Indiċi tal-Massa tal-Ġisem (BMI) jew il-piż (Song (2005)<sup>3</sup>, Stecher (2009)<sup>4</sup>) u oħrajn li jsibu korrelazzjoni (Bhalla (2013)<sup>5</sup>, Bewick (2013)<sup>6</sup>).

Madankollu, hemm qbil li b'mod ġenerali l-STMD huwa ikbar mil-labar tal-injetturi awtomatiċi tal-adrenalina disponibbli attwalment f'diversi pazjenti, kemm adulti kif ukoll tfal.

L-STMD huwa biss fattur wieħed li jaffettwa jekk l-adrenalina tilhaqx is-saff tal-muskolu jew le. Is-CHMP qabel li hemm ħafna fatturi li jistgħu jaffettwaw jekk l-adrenalina tingħatax ġol-muskolu jew ġot-tessut ta' taħt il-ġilda meta jintuża injettur awtomatiku tal-adrenalina.

It-tul tal-labra huwa fattur ieħor u l-Linji Gwida tal-Kunsill tar-Risuxxittazzjoni tar-Renju Unit jissuġġerixxu li labra ta' 25 mm hija ottimali għal injezzjoni ġol-muskolu; madankollu s-CHMP innota li dawn il-linji gwida huma miktubin għall-użu fi sptar fejn il-professjonisti fil-kura tas-saħħa ġeneralment jinnettaw l-adrenalina permezz ta' labra u siringa manwali, mhux b'injettur awtomatiku.

Fatturi oħrajn bħall-mekkanizmu ta' azzjoni (bil-molla magħfusa jew le) u l-metodu kif jingħata (xengel u injetta jew qiegħed u aġġfas) tal-apparat, l-angolu tat-tqiegħid fuq il-ġilda u l-forza użata biex jiġi attivat l-apparat għandhom parti importanti wkoll. Is-CHMP innota li l-inkonsistenza bejn l-istudji fir-rigward tal-parti li għandha l-kompressjoni tat-tessut. Xi investigazzjonijiet huma tal-fehma li anki meta l-labra tkun iqsar mill-STMD, l-injezzjoni ġol-muskolu xorta waħda tibqa' possibbli peress li l-kompressjoni fiżika tat-tessut ta' taħt il-ġilda bil-forza tal-apparat tista' tgħin biex tkkumpensa għan-nuqqas fit-tul tal-labra. Min-naħa l-oħra, l-investigaturi l-oħra esprimew opinjoni li l-kompressjoni tista' preferibbilment tinvolvi l-muskolu aktar mit-tessut ta' taħt il-ġilda u għalhekk in-nuqqas tal-labra ma jiġix ikkumpensat mill-kompressjoni. Il-barriera tal-fascia lata - it-tessut fibruż madwar il-muskolu - jeħtieġ li tiġi kkusidrata ukoll. Sakemm dawn l-incezzjoni jgħaddu, hemm bżonn ta' evidenza aktar definittiva fil-bnedmin tal-velocità u l-estent tal-għoti tal-adrenalina fiċ-ċirkolazzjoni wara l-użu ta' injetturi awtomatiċi differenti, minn liema jaf ikun possibbli li wieħed jiddeduċi s-sit tal-għoti.

Is-CHMP irrikkonoxxa li l-konformità tal-pazjent/min jieħu ħsiebu mal-użu tal-injetturi awtomatiċi hija wkoll importanti ħafna kif evidenzjat mill-istudju ta' Brown J et al (2015)<sup>7</sup>. Il-fatt li 15% tal-ommijiet ma rnexxilhomx iħaddmu l-injettur awtomatiku jappoġġja l-ħtieġa ta' titjib fl-għodod ta' taħriġ tal-pazjenti u li t-taħriġ jeħtieġ li jiġi ripetut f'intervalli regolari. Is-CHMP qabel li taħriġ xieraq kemm tal-pazjenti/ta' min jieħu ħsiebhom kif ukoll tal-professjonisti fil-kura tas-saħħa u materjal edukattiv komprensiv huma ta' importanza kbira.

Is-CHMP innota n-nuqqas ta' evidenza klinika minn provi kliniċi kkontrollati u randomizzati minħabba l-problemi loġistiċi u etiċi involuti fit-tweqqif ta' tali provi f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza, b'mod partikolari b'kontroll bi placebo. Madankollu, is-CHMP kien tal-fehma li studji PK u PD f'voluntiera b'saħħithom li jirrapprezentaw il-firxa wiesgħa ta' fenotipi, jew studji tal-immagnijiet f'voluntiera b'saħħithom biex tiġi

<sup>3</sup> 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

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

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

<sup>6</sup> 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

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

mifhuma l-influenza ta' fatturi differenti fuq id-distribuzzjoni, l-espożizzjoni u l-attività tal-adrenalina meta tingħata permezz ta' strument ta' injezzjoni awtomatika tal-adrenalina jistgħu jiġu kkunsidrati.

Is-CHMP fittex il-parir tal-esperti dwar il-fattibilità li jwettaq studji tal-immagnijiet jew PK jew kwalunkwe prova jew test li seta' jitwettaq kif ukoll il-parir tal-PRAC dwar id-databases potenzjali jew sorsi ta' dejta oħrajn li jaf ikollhom informazzjoni dwar l-użu reali tal-apparat.

L-esperti kkonsultati unanimament qablu li studju PK fil-bnedmin ikun utli sabiex tinkiseb informazzjoni dwar l-aħjar parametri għall-għoti; il-grupp innota wkoll il-possibilità li tingħabar dejta PD fl-istess studju. Il-PRAC ikkunsidra li ma kien hemm ebda sors ta' dejta identifikat li jippermetti approċċ epidemjologiku formali għall-valutazzjoni tal-użu attwali jew il-ħsara fl-apparat tal-injetturi awtomatiċi tal-adrenalina fl-UE.

Is-CHMP innota li ġeneralment hemm grad kbir ta' inkonsistenza bejn l-informazzjoni dwar il-prodott għad-diversi injetturi awtomatiċi, b'mod partikolari fir-rigward tal-messaġġi ewlenin biex titfittex assistenza medika ta' emerġenza wara għoti ta' doża waħda, l-użu b'attenzjoni f'ċerti popolazzjonijiet ta' pazjenti u li l-adrenalina għandha tingħata ġol-muskolu sabiex tiġi mmassimizzata l-possibilità ta' eżitu pożittiv fil-kura ta' anafilassi. Madankollu, is-CHMP ikkunsidra li xi punti jisthoqqilhom jiġu ċċarati aktar.

Għalhekk, is-CHMP irrakkomanda emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott, sabiex jiġu riflessi l-inċertezzi dwar jekk l-għoti ta' doża waħda jkunx biżżejjed għal kwalunkwe episodju partikolari u jiġi avżat li l-pazjenti jingħataw żewġ pinen li għandhom iżommu dejjem fuqhom, biex tiġi inkluża rakkomandazzjoni għal qrafa immedjati tal-pazjenti li jkunu mħarrġa biex jużaw l-AAI u biex tiġi inkluża informazzjoni dwar it-tul tal-labra. Is-CHMP irrakkomanda wkoll miżuri oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju, inkluż materjal edukattiv, li għandhom jiġu sottomessi u jintlaħaq qbil dwarhom permezz ta' pjanijiet ta' ġestjoni tar-riskju. Il-materjal edukattiv jinkludi iżda mhux limitat għal apparat ta' taħriġ, materjal awdjoviżiv bi struzzjonijiet u lista ta' kontroll għat-tobba li jiktbu r-riċetti biex tiġi ffaċilitata d-diskussjoni bejn it-tabib li jikteb ir-riċetti u l-pazjent u biex tiġi pprovduta biżżejjed informazzjoni dwar kif għandu jintuża, jingħata u jinħażen bl-aħjar mod il-prodott.

Barra minn hekk, is-CHMP impona studju PK/PD sabiex jifhem l-influenza tal-fatturi differenti fuq id-distribuzzjoni, l-espożizzjoni u l-attività tal-adrenalina meta tingħata permezz ta' apparat b'injettur awtomatiku tal-adrenalina u heġġeġ l-possibilità għal studju biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti u t-twettiq ta' studju osservazzjoni biex jiġi vvalutat l-użu u l-inkidenza ta' nuqqas ta' effikaċja u ta' ħsara fl-apparat.

Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-injetturi awtomatiċi tal-adrenalina jibqa' wieħed favorevoli soġġett għall-bidliet li ntlahaq qbil dwarhom fl-informazzjoni dwar il-prodott u l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali msemmijin hawn fuq.

## **Raġunijiet għall-opinjoni tas-CHMP**

Billi

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għall-injetturi awtomatiċi tal-adrenalina.
- Is-CHMP ikkunsidra d-dejta klinika u mhux klinika kollha disponibbli biex jinforma jekk l-adrenalina mogħtija permezz ta' injettur awtomatiku tingħatax ġol-muskolu jew taħt il-ġilda, inkluż is-sottomissjonijiet mid-detenturi tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, il-konsultazzjonijiet mal-professjonisti fil-kura tas-saħħa, l-esperti u l-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakovigilanza (PRAC).

- Is-CHMP ikkunsidra li l-effikaċja tal-adrenalina fil-kura ta' anafilassi hija appoġġjata sew minn evidenza aneddotali u retrospettiva u li s-sigurtà tal-adrenalina hija wkoll stabbilita sew, u uriet profil tas-sigurtà b'saħħtu b'mod partikolari bl-għoti ġol-muskolu.
- Is-CHMP ikkunsidra li l-mod preferut ta' kif tingħata l-adrenalina f'sitwazzjoni ta' emergenza ġie stabbilit bħala ġol-muskolu, għalkemm l-għoti ġol-vina jista' jiġi indikat f'każijiet severi.
- Is-CHMP ikkunsidra li hemm diversi fatturi li jistgħu jaffettwaw jekk l-adrenalina tingħatax ġol-muskolu jew fit-tessut ta' taħt il-ġilda meta jintuża injettur awtomatiku tal-adrenalina bħat-tul tal-labra, il-mekkanizmu ta' azzjoni tal-apparat, l-angolu ta' tqegħid fuq il-ġilda, il-forza użata biex jiġi attivat l-apparat u l-konformità tal-pazjent/min jieħu ħsiebu. It-taħriġ u l-edukazzjoni kemm tal-pazjenti/min jieħu ħsiebhom kif ukoll tal-professjonisti fil-kura tas-saħħa kienu kkunsidrati ta' importanza kbira.
- Is-CHMP innota li l-informazzjoni dwar il-prodott għad-diversi injetturi awtomatiċi tibbenefika minn aġġornament biex jiġu inklużi twissijiet u prekawzjonijiet dwar l-inċertezzi jekk għoti ta' doża waħda jkunx biżżejjed għal kwalunkwe episodju partikolari u jiġi avżat li l-pazjenti jingħataw lhom żewġ pinen li għandhom iżommu dejjem fuqhom, taħriġ tal-qraba immedjati u l-inklużjoni ta' informazzjoni dwar it-tul tal-labra.
- Is-CHMP ikkonkluda wkoll li hemm bżonn li jiġu sottomessi u jintlaħaq qbil dwar miżuri oħrajn ta' minimizzazzjoni tar-riskju bħal materjal edukattiv permezz tal-pjanijiet ta' ġestjoni tar-riskju. Is-CHMP ikkonkluda wkoll dwar il-ħtieġa li jitwettaq studju PK/PD sabiex tinftiehem l-influenza ta' fatturi differenti fuq id-distribuzzjoni, l-espożizzjoni u l-attività tal-adrenalina meta tingħata permezz ta' apparat b'injettur awtomatiku tal-adrenalina.

Is-CHMP ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-injetturi awtomatiċi tal-adrenalina jibqa' favorevoli soġġett għall-kondizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, filwaqt li jitqiesu l-emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott u miżuri oħrajn rakkomandati ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Għalhekk, skont l-Artikoli 31 u 32 tad-Direttiva 2001/83/KE, is-CHMP irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali kollha msemmija fl-Anness I, u li għalihom l-emendi tas-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u tal-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III.

Il-kundizzjonijiet li jaffettwaw l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq huma stabbiliti fl-Anness IV.