

Príloha II

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Automatické vstrekovacie perá boli vynájdené v 60. rokoch minulého storočia v rámci vojenského výskumu v Spojených štátoch amerických (USA). Pôvodne sa používali na podávanie atropínu na bojisku, ktorý je protilátkou na nervové látky v biologických zbraniach. Prvé automatické vstrekovacie perá s adrenalinom (AAI) boli vyvinuté a uvedené na zdravotnícky trh približne pred 25 rokmi v USA. Automatické vstrekovacie perá s adrenalinom sú indikované pri naliehavej liečbe závažných alergických reakcií (anafylaxie) napríklad na pichnutie alebo uhryznutie hmyzom, jedlák, lieky a iné alergény, ako aj pri idiopatickej alebo námahovej anafylaxii.

Agentúra MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) v Spojenom kráľovstve vykonala hodnotenie všetkých schválených automatických vstrekovacích pier s adrenalinom na hodnotenie najúčinnšieho miesta na vstreknutie, jasnosť pokynov na používanie a tiež najvhodnejšiu dĺžku ihly automatického vstrekovacieho pera na zaistenie intramuskulárneho (IM) podania adrenalinovej injekcie. Kľúčové zistenia hodnotenia boli, že neexistuje komplexný dôkaz, že pomôcky na podávanie podávajú adrenalin intramuskulárne u všetkých pacientov. Variabilita hĺbky od pokožky po sval (STMD), pohlavie, dĺžka ihly a samotný mechanizmus pomôcky sú dôležitými faktormi, ktoré stanovujú to, či cesta podania je IM alebo SC. Vec bola potom predložená Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP) na hodnotenie na základe článku 31 smernice 2001/83/ES.

Použitie adrenalínu na liečbu anafylaxie je stanovené ako odporúčaná liečba prvej línie. Účinnosť adrenalínu na liečbu anafylaxie je dostatočne podporená anekdotickými a retrospektívnymi dôkazmi. Bezpečnosť adrenalínu bola dostatočne stanovená a preukázala osobitne dobrý bezpečnostný profil pri intramuskulárnom (IM) podávaní. Preferovaná cesta podania v naliehavej situácii bola stanovená ako IM, hoci v naliehavých prípadoch možno indikovať aj intravenózne podanie. Zo zverejnených klinických údajov vyplýva, že miera absorpcie je predĺžená, ak sa adrenalin podáva subkutánne (SC).

Výbor CHMP zvážil celkové množstvo dostupných neklinických a klinických dôkazov o podávaní adrenalínu automatickými vstrekovacími perami s adrenalinom a o tom, či informácie o lieku obsahujú jasné a podrobné pokyny na správne používanie. Výbor CHMP zvážil tiež výsledky konzultácií so zdravotníckymi pracovníkmi, odborníkmi a Výborom pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC).

Všeobecne sa akceptuje názor, že IM podávanie je výhodnejšie ako SC podávanie na dosiahnutie miery zvýšenia a úrovni adrenalínu v plazme, ktoré sú najúčinnšie na liečbu anafylaxie. Neexistuje však dostatok dôkazov na zaistenie toho, aby aj za normálnych okolností pri IM podávaní adrenalínu všetkým pacientom s aktuálne dostupnými automatickými vstrekovacími perami schválenými v EÚ a aj v prípade, že liek sa podáva IM, bola expozícia z jednej injekcie dostatočná. Ak IM podanie jednej injekcie nie je dostatočné, odporúča sa podať druhú injekciu.

Väčšina dôkazov o prenikaní adrenalínu do tkaniva sa opiera o neklinické údaje používajúce želatínový model alebo model z bravčového mäsa. Hoci týmito neklinickými modelmi sa preukázalo, že adrenalin sa vystrekuje za hrot ihly vo väčšom alebo menšom rozsahu, výbor CHMP a domnieval, že je aj naďalej sporné, do akej miery sú tieto modely reprezentatívne aj pre ľudské tkanivo.

Výsledky FK štúdií (Simons, 1998¹, 2001²) podporujú odporúčania smerníc (napr. resuscitačná smernica Spojeného kráľovstva), aby bola intramuskulárna injekcia preferovaná cesta podania pri liečbe anafylaxie, pretože na zaistenie nefatálneho následku je potrebná rýchla odpoveď.

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*. January 1998

Hlavné dostupné klinické údaje sa zameriavajú na potvrdenie hĺbky od kože po sval (STMD) u dospelých a detí a výbor CHMP upozornil na to, že v rámci štúdií existujú rozdiely, pričom v prípade niektorých sa nezistil žiaden vzťah medzi STMD a indexom telesnej hmotnosti (BMI) alebo telesnou hmotnosťou (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), zatiaľ čo iné vzťah našli (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Vo všeobecnosti sa však dospelo k dohode, že u mnohých pacientov, dospelých aj detí, je STMD väčšia ako dĺžka ihly v súčasnosti dostupných automatických vstrekovacích pier s adrenalínom.

STMD je len jeden z faktorov, ktoré ovplyvňujú, či sa adrenalín dostane do svalovej vrstvy. Výbor CHMP súhlasí, že existujú mnohé faktory, ktoré môžu ovplyvňovať, či sa adrenalín podáva do svalového alebo podkožného tkaniva pri používaní automatických vstrekovacích pier.

Dĺžka ihly je ďalším faktorom a v smerniciach resuscitačnej rady Spojeného kráľovstva sa uvádza, že optimálna dĺžka na intramuskulárnu injekciu je 25 mm. Výbor CHMP však upozornil, že tieto smernice sú napísané na použitie v priestoroch nemocnice, kde budú vo všeobecnosti adrenalín podávať injekčne zdravotnícki odborníci pomocou manuálnej ihly a striekačky, a nie automatickým vstrekovacím perom.

Ďalšie faktory, ako je mechanizmus pôsobenia (nasadená pružina alebo nie) a metóda podania (švihnutie a bodnutie alebo umiestnenie a zatlačenie) pomôcky, uhol umiestnenia na koži a sila použitá na aktivovanie pomôcky majú tiež svoju úlohu. Výbor CHMP upozornil na rozdiely medzi štúdiami vzhľadom na časť, ktorá mala úlohu pri kompresii tkaniva. Niektorí skúšajúci sa domnievajú, že aj keď je dĺžka ihly menšia ako STMD, IM injekciu stále možno podať, pretože fyzická kompresia podkožného tkaniva silou pomôcky môže pomôcť prekonať nedostatočnú dĺžku ihly. Na druhej strane, iní skúšajúci vyjadrili názor, že tlak sa môže prednostne preniesť na svalové a nie podkožné tkanivo, a preto sa nedostatočná dĺžka ihly neprekoná tlakom. Takisto je potrebné zohľadniť bariéru fascia lata – fibrózneho tkaniva obklopujúceho sval. Pokým sa nepodarí vyriešiť tieto neistoty, je potrebný jednoznačnejší dôkaz rýchlosti a rozsahu podania adrenalínu do obehu u ľudí po použití rôznych automatických vstrekovacích pier s adrenalínom, z ktorého možno usúdiť miesto podania.

Výbor CHMP potvrdil, že dodržiavanie používania automatických vstrekovacích pier pacientom alebo poskytovateľom starostlivosti je tiež veľmi dôležité, čo sa potvrdilo v štúdií Brown J et al (2015)⁷. Skutočnosť, že 15 % matiek nebolo schopných podať automatické vstrekovacie perá, podporuje záver, že je potrebné zlepšiť školiace pomôcky pre pacientov a že je potrebné pravidelne opakovať školenie. Výbor CHMP súhlasil, že mimoriadne dôležité je riadne školenie pacientov, poskytovateľov starostlivosti aj zdravotných odborníkov, ako aj rozsiahle vzdelávacie materiály.

Výbor CHMP upozornil na nedostatok klinických dôkazov z randomizovaných kontrolovaných skúšaní z dôvodu logistických a etických problémov súvisiacich s vykonávaním týchto skúšaní v naliehavých situáciách, najmä v prípade kontroly placebo. Výbor CHMP sa domnieva, že je potrebné zväziť FK a FD štúdie u zdravých dobrovoľníkov predstavujúcich širokú škálu fenotypov alebo zobrazovacích

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

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.

štúdií u zdravých dobrovoľníkov na pochopenie vplyvu rôznych faktorov na distribúciu, expozíciu a aktivitu adrenalínu pri podaní automatickým vstrekovacím perom s adrenalínom.

Výbor CHMP požiadal odborníkov o radu s ohľadom na možnosť vykonať zobrazovacie či FK štúdie alebo iné skúšania či testy, ktoré by sa mohli vykonať, ako aj výbor PRAC o radu s ohľadom na potenciálnu databázu alebo iné zdroje údajov, ktoré môžu obsahovať informácie o skutočnom použití pomôcky.

Odborníci, s ktorými sa konzultovalo, jednoznačne súhlasili, že FK štúdia u ľudí môže byť použitá na získanie informácií o optimálnych parametroch podávania. Skupina tiež upozornila na možnosť zbierať informácie o FK v tej istej štúdií. Výbor PRAC dospel k záveru, že neboli identifikované žiadne zdroje údajov, ktoré by umožnili vykonať formálny epidemiologický prístup na hodnotenie skutočného používania alebo zlyhania pomôcky v prípade automatických vstrekovacích pier s adrenalínom v EÚ.

Výbor CHMP upozornil, že vo všeobecnosti je vo veľkej miere súlad medzi informáciami o výrobku pre rôzne automatické vstrekovacie perá, najmä s ohľadom na hlavné poučenia, ako vyhľadať pohotovostnú lekársku pomoc okamžite po jednom podaní, dávať pozor pri určitej populácii pacientov a že by sa adrenalín mal podávať intramuskulárne na maximalizáciu možnosti pozitívneho výsledku pri liečbe anafylaxie. Výbor CHMP však dospel k záveru, že niekoľko bodov si vyžaduje ďalšie objasnenie.

Výbor CHMP preto odporúča doplniť informácie o výrobku tak, aby sa v nich zohľadnili neistoty, či bude jedno podanie postačujúce pre danú epizódu, a odporúčalo, aby sa pacientom predpisovali dve perá, ktoré by vždy nosili so sebou, aby obsahovali odporúčania vyškoliť osoby, ktoré sú najbližšie pacientom, o používaní AAI, a aby sa v nich uviedli informácie o dĺžke ihly. Výbor CHMP tiež odporúča ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík vrátane vzdelávacích materiálov, ktoré je potrebné predložiť a schváliť prostredníctvom plánov na riadenie rizík. Vzdelávacie materiály okrem iného zahŕňajú aj školiacu pomôcku, inštruktážny audiovizuálny materiál a kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov, ktorý bude zameraný na uľahčenie diskusie medzi predpisujúcim lekárom a pacientom a poskytnutie dostatočných informácií o optimálnom spôsobe používania, podávaní a skladovaní výrobku.

Okrem toho výbor CHMP nariadil vykonať FK/FD štúdiu na pochopenie vplyvu rôznych faktorov na distribúciu, expozíciu a aktivitu adrenalínu pri podávaní automatickým vstrekovacím perom s adrenalínom a podporil možnosť, že sa štúdia bude zaoberať účinnosťou navrhovaných opatrení na minimalizáciu rizika, a vykonania pozorovacej štúdie na vyhodnotenie používania a výskytu nedostatku účinnosti a zlyhania pomôcky.

Výbor CHMP dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika v prípade automatických vstrekovacích pier s adrenalínom zostáva priaznivý pod podmienkou vykonania dohodnutých zmien v informáciách o výrobku a uvedených ďalších opatrení na minimalizáciu rizika.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- výbor CHMP vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre automatické vstrekovacie perá s adrenalínom;
- výbor CHMP zvažil celkové množstvo dostupných neklinických a klinických údajov, aby poskytol informáciu o tom, či adrenalín podávaný automatickým vstrekovacím perom je podávaný intramuskulárne alebo subkutánne, vrátane dokumentov predložených držiteľmi povolenia na uvedenie na trh, konzultácií so zdravotníckymi pracovníkmi, odborníkmi a Výborom pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC);

- výbor CHMP vzal na vedomie, že účinnosť adrenalínu na liečbu anafylaxie je dobre podporená anekdotickými a retrospektívnymi dôkazmi a že bezpečnosť adrenalínu je tiež dobre stanovená a preukázala dobrý bezpečnostný profil, najmä pri podávaní IM;
- výbor CHMP vzal na vedomie, že preferovaná cesta podania adrenalínu v naliehavej situácii bola stanovená ako IM, hoci v naliehavých prípadoch možno indikovať aj intravenózne podanie;
- výbor CHMP vzal na vedomie, že existujú viaceré faktory, ktoré môžu ovplyvniť to, či sa adrenalín podáva do svalového alebo podkožného tkaniva pri použití automatického vstrekovacieho pera s adrenalínom, ako je napríklad dĺžka ihly, mechanizmus pôsobenia pomôcky, uhol umiestnenia na koži, sila použitá na aktiváciu pomôcky a dodržiavanie postupu pacientom či poskytovateľom starostlivosti. Vyskolenie a vzdelávanie pacientov, poskytovateľov starostlivosti alebo zdravotníckych pracovníkov sa pritom považovalo za mimoriadne dôležité;
- výbor CHMP upozornil, že pre informácie o výrobku pre rôzne automatické vstrekovacie perá by bola výhodná aktualizácia, aby zahŕňali výstrahy a bezpečnostné upozornenia na neistoty o tom, či bude jedno podanie dostatočné pre danú epizódu, a odporúčali, aby sa pacientom predpisovali dve perá, ktoré by vždy nosili so sebou, školenie osôb, ktoré sú pacientom najbližšie, a zahŕňali informácie o dĺžke ihly;
- výbor CHMP dospel k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík, ako napríklad vzdelávacie materiály, ktoré je potrebné predložiť a schváliť prostredníctvom plánov na riadenie rizík. Výbor CHMP tiež dospel k záveru, že je potrebné vykonať FK/FD štúdiu s cieľom pochopiť vplyv rôznych faktorov na distribúciu, expozíciu a aktivitu adrenalínu pri podávaní automatickým vstrekovacím perom s adrenalínom.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre automatické vstrekovacie perá s adrenalínom je naďalej priaznivý a podlieha podmienkam v povoleniach na uvedenie na trh s ohľadom na zmeny v informáciách o výrobku a ďalšie odporúčané opatrenia na minimalizovanie rizika.

Výbor PRAC preto v súlade s článkom 31 a 32 smernice 2001/83/ES odporučil zmenu v povolení na uvedenie na trh pre všetky lieky uvedené v prílohe I, a zmeny príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniam výboru PRAC.

Podmienky týkajúce sa povolení na uvedenie na trh sú uvedené v prílohe IV.