

Prilog II.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet

Znanstveni zaključci

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Automatske brizgalice razvijene su u 1960.-ima nakon vojnog istraživanja u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u). Izvorno su korišteni za primjenu na području atropina, protulijek za živčana sredstva u biološkom oružju. Prve automatske brizgalice za adrenalin (AAI-ovi) razvijene su i stavljene u promet na tržište lijekova otprilike prije 25 godina u SAD-u. Automatske brizgalice za adrenalin indicirane su za primjenu u hitnim terapijama ozbiljnih alergijskih reakcija (anafilakse), primjerice uboda insekata ili ugrize, hranu, lijekove ili druge alergene kao i na idiopatsku ili vježbanjem uzrokovanu anafilaksu.

Regulatorna agencija za lijekove i zdravstvene proizvode Ujedinjene Kraljevine (MHRA) provela je pregled svih odobrenih automatskih brizgalica za adrenalin kako bi ocijenila najdjelotvorniju lokaciju za ubrizgavanje, jasnoću uputa za primjenu kao i najprimjereniju dužinu igle za automatsku brizgalicu sa ciljem intramišićne (IM) isporuke adrenalinske injekcije. Ključni nalaz pregleda bio je da nije postojao robusni dokaz za proizvode za primjenu isporučuju adrenalin intramišićno u svih bolesnika. Varijabilnost u dubini kože u odnosu na mišić (STMD), spol, dužinu igle i sami mehanizam uređaja su važni faktori koji utvrđuju je li put isporuke IM ili SC. Predmet je zatim upućen Odboru za lijekove za primjenu u ljudi (CHMP-u) na pregled u skladu sa člankom 31 Direktive 2001/83/EZ.

Uporaba adrenalina za liječenje anafilakse utvrđena je kao preporučena prva linija terapije. Djelotvornost adrenalina u terapiji anafilakse je dobro podržana anekdotalnim i retrospektivnim dokazom. Sigurnost adrenalina je također dobro utvrđena, te je dokazan posebno snažan sigurnosni profil s intramišićnim (IM) primjenom. IM je utvrđen kao preferirani put primjene u hitnim situacijama, iako intravenozna primjena može biti indicirana u ozbiljnim slučajevima. Objavljeni klinički podaci indiciraju da je stopa apsorpcije produljena ako se adrenalin isporučuje potkožno (SC).

CHMP razmotrio je ukupnost dostupnih nekliničkih i kliničkih dokaza za isporuku adrenalina iz automatskih brizgalica za adrenalin te sadrže li informacije o proizvodu jasne i detaljne upute za primjerenu uporabu. CHMP je također razmotrio rezultate konzultacija s zdravstvenim djelatnicima, stručnjacima i Odborom za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC-om).

Široko je prihvaćeno da IM isporuka je superiorna u odnosu na SC isporuku u postizanju stope povišenja i koncentracije adrenalina u plazmi koja je najdjelotvornija za liječenje anafilakse. No, postoji nedovoljno dokaza kako bi se osigurala, čak i u optimalnim okolnostima, IM isporuka adrenalina svim bolesnicima s trenutno dostupnim automatskim brizgalicama odobrenima u EU i, čak ako se lijek isporučuje IM-om, da će izlaganje jednoj injekciji biti dovoljno. Ako IM isporuka nije dovoljna s jednom injekcijom, preporučuje se primjena druge injekcije.

Većina dokaza za prodiranje adrenalina u tkivo oslanja se na nekliničke podatke uz primjenu želatinastog modela ili svinjskog modela. Iako su ovi neklinički modeli pokazali da je adrenalin ubrizgan dalje od vrška igle u većem ili manjem omjeru, CHMP je bio mišljenja da ostaje upitno koliko su ovi modeli reprezentativni za ljudsko tkivo.

Rezultati PK ispitivanja (Simons, 1998.¹, 2001.²) podupiru preporuku sadržanu u smjernicama (primjerice Smjernice za oživljavanje Ujedinjenog Kraljevstva) prema kojoj je intramišićna injekcija preferirani put primjene u terapiji anafilakse kao brzi odgovor u osiguravanju nesmrtonosnog ishoda.

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.

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

Glavni dostupni klinički podaci usredotočeni su na dokazivanje dubine kože u odnosu na mišić (STMD) u odraslih osoba i djece, te je CHMP zaključio da postoji nekonzistentnost u ispitivanjima s pojedinim nalazima vezanima uz nepostojanje korelacije između STMD-a i indeksa tjelesne mase (BMI-a) ili tjelesne težine (Song (2005.)³, Stecher (2009.)⁴) i drugih nalaza vezanih uz korelaciju (Bhalla (2013.)⁵, Bewick (2013.)⁶).

No, postoji dogovor da je općenito STMD veći od dužine igle trenutno dostupnih automatskih brizgalica za adrenalin u mnogo bolesnika, kako odraslih tako i djece.

STMD je jedini faktor koji utječe na to hoće li adrenalin dosegnuti mišićni sloj. CHMP je suglasan da mnogi čimbenici mogu utjecati na to isporučuje li se adrenalin mišićima ili potkožnom tkivu prilikom korištenja automatskog ubrizgivača adrenalina.

Dužina igle je drugi faktor te Smjernice za oživljavanje Ujedinjene Kraljevine preporučaju iglu od 25 mm kao optimalnu iglu za intramišićnu injekciju; no CHMP je napomenuo da su ove smjernice pisane za primjenu u bolničkom okruženju gdje zdravstveni djelatnici načelno ubrizgavaju adrenalin uz primjenu ručne igle i štrcaljke, a ne automatsku brizgalicu.

Drugi čimbenici, poput mehanizma djelovanja (punjeno oprugom ili ne) i metoda primjene (zamah i ubod ili postavljanje i pritisak) uređajem, kut postavljanja na kožu i sila koja se primjenjuje za aktiviranje uređaja također igraju ulogu. CHMP je istaknuo nekonzistentnost u ispitivanjima s obzirom na ulogu koju igra kompresija tkiva. Pojedini istraživači bili su mišljenja da čak i ako se dužina igle skрати u odnosu na STMD, IM injekcija je još uvijek moguća budući da se fizička kompresija potkožnoga tkiva silom uređaja može pomoći u prevladavanju nedostatka dužine igle. S druge strane, drugi istražitelji izrazili su mišljenje da kompresija može ovisno o preferenci uključivati mišić a ne potkožno tkivo i stoga se nedostatak igle ne prevladava kompresijom. Potrebno je uzeti u obzir i barijeru fascija lata - fibroznog tkiva koje okružuje mišić. Sve dok se ove nesigurnosti ne uklone postoji potreba za čvršćim dokazima u ljudi vezano uz brzinu i razmjer isporuke adrenalina u cirkulaciju nakon primjene različitih automatskih brizgalica za adrenalin, od kojih može biti moguća interferencija mjesta isporuke.

CHMP potvrdio je važnost sukladnosti bolesnika/skrbnika s primjenom automatskih brizgalica, što je dokazano ispitivanjem Brown J et al (2015.)⁷. Činjenica da 15% majki nije bilo u stanju uspješno „pokrenuti“ automatsku brizgalicu uspješno potvrđuje da se alati za obuku bolesnika moraju poboljšati te da se trening treba ponoviti u redovitim intervalima. CHMP je suglasan da su ispravni trening kako bolesnika/pružatelja skrbi tako i zdravstvenih profesionalaca i opsežni edukacijski materijali od iznimne važnosti.

CHMP je primjetio manjak kliničkih dokaza iz randomiziranih, kontroliranih ispitivanja, uslijed logističkih i etičkih problema uključenih u provođenje takvih ispitivanja u hitnim situacijama, posebice u slučaju placebo kontroliranih ispitivanja. No, CHMP je bio mišljenja da treba uzeti u obzir PK i PD ispitivanja u zdravih dobrovoljaca koji predstavljaju široki spektar fenotipova, ili ispitivanja oslikavanja u zdravih dobrovoljaca kako bi razumjeli utjecaj različitih čimbenika na distribuciju, izlaganje i aktivnost adrenalina prilikom primjene putem automatske brizgalice adrenalina.

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. Frey, M.R. 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.

CHMP je zatražio savjet o provedivosti provođenja oslikavanja ili PK ispitivanja ili bilo kojih drugih ispitivanja ili testova koji bi se mogli provesti kao i savjeta PRAC-a o potencijalnim bazama podataka ili drugim izvorima podataka koji mogu sadržati informacije o stvarnoj primjeni uređaja.

Savjetovani stručnjaci su se jednoglasno složili da bi PK ispitivanja provedena u ljudi bila djelotvorna kako bi se prikupile informacije o optimalnim parametrima za primjenu; grupa je također napomenula mogućnost prikupljanja PD podataka u ovom istom ispitivanju. PRAC je zaključio da nema identificiranih izvora podataka koji bi dozvolili formalni epidemiološki pristup za ocjenu stvarne primjene ili kvara uređaja automatskih brizgalica adrenalina u EU.

CHMP je zaključio da općenito postoji visoki stupanj konzistencije između informacija o proizvodu za različite automatske brizgalice posebice u vezi s glavnim porukama poput traženja hitne medicinske pomoći odmah nakon jedne primjene, primjena opreza u određene populacije bolesnika i da se adrenalin treba primijeniti intramišićno kako bi se maksimizirala mogućnost pozitivnog ishoda za liječenje anafilakse. No, CHMP je zaključio da nekoliko točaka zahtjeva daljnje pojašnjenje.

CHMP je stoga preporučio dopunu informacija o proizvodu, kako bi se prikazale određene nesigurnosti vezane uz to da li bi jedna primjena bila dostatna za bilo koju danu epizodu i savjet da se bolesnicima propisuju dvije brizgalice koje trebaju nositi u svakom trenutku, kako bi se uključila preporuka da se neposredne osobe u kontaktu s bolesnicima također obuču za primjenu AAI i da se uključe informacije o dužini igle. CHMP je također preporučio daljnje mjere za smanjivanje rizika, uključujući edukacijske materijale, koji će se dostaviti i usuglasiti putem planova za upravljanje rizicima. Edukacijski materijali uključuju, no nisu ograničeni na uređaje za trening, instrukcijski audio-visualni materijal i kontrolni popis za propisivače kojem je cilj omogućiti raspravu između propisivača i bolesnika kako bi se pružile dovoljne informacije o optimalnom načinu primjene, primjenu i pohranjivanju lijeka.

Nadalje, CHMP je nametnuo PK/PD ispitivanje kako bi se razumio utjecaj različitih čimbenika na distribuciju, izlaganje i aktivnost adrenalina kada se primjenjuje putem automatske brizgalice adrenalina i potiče mogućnost da ispitivanje ocijeni djelotvornost predloženih mjera za smanjivanje rizika i da se provede observacijsko ispitivanje kako bi se ocijenila primjena i incidencija nedostatka djelotvornosti i kvara uređaja.

CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za automatsku brizgalicu za adrenalin ostaje pozitivan, te je predmetom usuglađenih izmjena u informacijama o lijeku i prethodno navedene dodatne mjere za smanjivanje rizika.

Razlozi za mišljenje CHMP-a

Budući da:

- je CHMP razmotrio postupak proveden prema članku 31. Direktive 2001/83/EZ za automatske brizgalice adrenalina,
- je CHMP razmotrio ukupnost dostupnih nekliničkih i kliničkih podataka kako bi izvijestio isporučuje li se primjena adrenalina putem automatske brizgalice intramišićno ili potkožno, uključujući podneske dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, konzultacije s zdravstvenim djelatnicima, stručnjacima i Odborom za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC-a).
- je zaključio da je djelotvornost andrenalina u terapiji anafilakse dobro podržana od strane anekdotalnih i retrospektivnih dokaza, te da je sigurnost adrenalina dobro utvrđena, i da je dokazan snažan profil sigurne primjene posebice s IM primjenom.

- je CHMP zaključio kako je IM utvrđen kao preferirani put primjene adrenalina u hitnim situacijama, iako se intravenozna primjena može indicirati u teškim slučajevima.
- je CHMP zaključio da su prisutni višestruki čimbenici koji mogu utjecati na to hoće li se adrenalin isporučivati u mišić ili potkožno tkivo kada se koristi automatska brizgalica za adrenalin; i to dužina igle, mehanizam djelovanja uređaja, kut postavljanja na kožu, sila koja se koristi za aktiviranje proizvoda i sukladnost bolesnika/pružatelja skrbi. Obuka i edukacija bolesnika/pružatelja skrbi i zdravstvenih djelatnika smatrani su od najvećeg značaja.
- je CHMP zaključio kako bi informacije o proizvodu za različite automatske brizgalice imale koristi od ažuriranja kojim bi se uključila upozorenja i mjere opreza o nesigurnostima vezanima uz dostatnost jedne primjene za navedene epizode i savjet da se bolesnicima trebaju propisivati dvije brizgalice koje trebaju nositi u svakom trenutku, obuku neposredno povezanih osoba s bolesnicima i uključenje informacija o dužini igle.
- CHMP je zaključio da postoji potreba za daljnjim mjerama za smanjivanje rizika poput edukacijskih materijala koje je potrebno dostaviti i suglasiti putem planova za upravljanje rizikom. CHMP je također zaključio da postoji potreba za uključivanjem PK/PD ispitivanja kako bi se razumio utjecaj različitih čimbenika za distribuciju, izlaganje i djelovanje adrenalina u slučaju primjene putem automatske brizgalice za adrenalin.

CHMP je zaključio da omjer koristi i rizika za automatsku brizgalicu za adrenalin ostaje povoljan, što je predmetom uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet i uzimajući u obzir izmjene u informacijama o proizvodu kao i ostale preporučene mjere za smanjivanje rizika.

Stoga, u skladu sa člancima 31. i 32. Direktive 2001/83/EZ, CHMP preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet svih lijekova navedenih u Prilogu I. za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku navedeni u Prilogu III.

Uvjeti koji utječu na izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet navedeni su u Prilogu IV.