

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

Az autoinjektorokat az Amerikai Egyesült Államok (USA) katonai kutatásai során fejlesztették ki az 1960-as években. Ezeket eredetileg a hadszíntereken atropin beadására használták, amely a biológiai fegyverként használt ideggázok ellenszere. Az első, gyógyászati használatra szánt, adrenalin tartalmú autoinjektorokat (AAI) körülbelül 25 éve Amerikában fejlesztették ki és hozták forgalomba. Az adrenalin tartalmú autoinjektorok súlyos, például rovarcsípés, ételek, gyógyszerek és más allergének által kiváltott allergiás reakciók (anafilaxia), valamint idiopátiás és testmozgás okozta anafilaxia sürgősségi kezelésére javallottak.

A brit Gyógyszer- és Egészségügyi Termékeket Felügyelő Hatóság (MHRA) megvizsgálta az összes engedélyezett, adrenalin tartalmú autoinjektort az injekció leghatékonyabb helyének és az intramuszkuláris bevitelt biztosító legmegfelelőbb autoinjektor-tűhossznak a meghatározására, valamint az utasítások egyértelműségének értékelésére. A vizsgálat legfőbb eredménye az volt, hogy nincs hathatós bizonyíték arra, hogy az injekciós eszközök minden beteg esetében biztosítani tudják az intramuszkuláris bevitelt. A bőr-izom távolságban (STMD), a beteg nemében, a tűhosszában és az eszköz működésében mutatkozó különbségek mind olyan fontos jellemzők, amelyek meghatározzák, hogy a beadás módja intramuszkuláris (IM) vagy szubkután (SC) legyen-e. Az ügy ezután beterjesztésre került az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP) a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint.

Az anafilaxia kezelésére az adrenalin az elsőként választandó szer. Az adrenalin hatékonyságát az anafilaxia kezelésében számos anekdotikus és visszatekintő bizonyíték támasztja alá. Az adrenalin biztonságossága is jól alátámasztott, és különösen jó biztonsági profilt mutat intramuszkuláris (IM) alkalmazás esetén. Vészhelyzeti situációban az intramuszkuláris bevitelt kell előnyben részesíteni, de súlyos esetekben intravénás beadás is szükséges lehet. Publikált klinikai adatok szerint a felszívódás sebessége lassabb szubkután (SC) beadás esetén.

A CHMP megvizsgálta az összes rendelkezésre álló klinikai és nem klinikai bizonyítékot az adrenalin tartalmú autoinjektorok segítségével történő adrenalinbevitelről, valamint azt, hogy a kísérőiratokban szereplő utasítások elég egyértelműek és részletesek-e a megfelelő alkalmazáshoz. A CHMP figyelembe vette továbbá az egészségügyi szakemberekkel, szakértőkkel és a farmakovigilanciái kockázat-értékelő bizottsággal (PRAC) folytatott konzultációk eredményeit.

Széles körben elfogadott, hogy az intramuszkuláris (IM) beadási mód hatékonyabb az adrenalin plazmakoncentrációjának gyorsabb és magasabb szinteket biztosító elérésében – ami az anafilaxia leghatékonyabb kezelési módja –, mint a szubkután (SC) bevitel. Ezzel szemben még optimális körülményeket feltételezve sincs elég bizonyíték arra, hogy az intramuszkuláris (IM) bevitel minden beteg esetében biztosítható lenne a jelenleg rendelkezésre álló, az EU-ban engedélyezett autoinjektorokkal, és arra sem, hogy az egyetlen injekció által biztosított expozíció elegendő, még ha a gyógyszer intramuszkuláris (IM) módon kerül is beadásra. Ha egyetlen injekció IM beadása nem bizonyul elegendőnek, akkor egy második injekció beadása javasolt.

Az adrenalin a szövetekbe való behatolásával kapcsolatos legtöbb bizonyíték zselatin- vagy sertésmoelleket alkalmazó vizsgálatokból származó nem klinikai adatokon alapul. Bár a nem klinikai modellek azt bizonyították, hogy az adrenalin kisebb-nagyobb mértékben a tű hegyénél beljebb jut a szövetbe, a CHMP azon a véleményen volt, hogy továbbra is kérdéses, hogy ezek a modellek mennyire reprezentatívak az emberi szövetekre nézve.

Farmakokinetikai vizsgálatok eredményei (Simons, 1998¹, 2001²) támasztják alá az irányelvek (például a brit újraélesztési protokoll) ajánlásait, miszerint az intramuszkuláris injekció az elsődlegesen választandó beadási mód az anafilaxia kezelése során, mivel a gyors válasz nagyon fontos a beteg életben maradásának biztosítására.

A rendelkezésre álló fő klinikai adatok a bőr-izom távolság (STMD) bemutatására fókuszál felnőttek és gyermekek esetében, és a CHMP megállapította, hogy a vizsgálatok közt ellentmondás van, mivel néhányukban nem találtak korrelációt a bőr-izom távolság (STMD) és a testtömegindex (BMI) vagy testsúly között (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), míg más vizsgálatok korrelációt mutattak (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Egyetértés van azonban abban, hogy sok betegnél, mind gyermekek, mind felnőttek esetében, a bőr-izom távolság (STMD) általában nagyobb, mint a jelenleg rendelkezésre álló, adrenalint tartalmazó injekciós tollak tűinek hossza.

A bőr-izom távolság (STMD) csak egy azon tényezők közül, amelyek befolyásolják, hogy az adrenalin eléri-e az izomszövetet. A CHMP egyetértett abban, hogy több olyan tényező létezik, amelyek befolyásolhatják, hogy az adrenalint tartalmazó autoinjektorok használata során az adrenalin az izomba, vagy csak a bőr alatti szövetbe jut-e.

A tű hossza egy ilyen másik tényező, és az Egyesült Királyság Újraélesztési Tanácsának irányelvei is 25 mm hosszú tűt javasolnak optimális hosszúságú tűként intramuszkuláris injekciók beadásához, ugyanakkor a CHMP megjegyezte, hogy ezek az irányelvek kórházi használatra kerültek kidolgozásra, ahol az egészségügyi szakemberek általában hagyományos tűt és fecskendőt használnak adrenalin beadására, nem pedig autoinjektort.

Más tényezők, például az eszköz hatásmechanizmusa (rugós vagy nem) és a beadás módja („lendít és döf”, vagy „odahelyez és benyom”), a bőrre helyezés szöge és az eszköz használatához alkalmazott erő, szintén szerepet játszanak. A CHMP megállapította, hogy a szövet összenyomásának szerepével kapcsolatban a különböző tanulmányok között ellentmondás van. Egyes kutatók azon a véleményen vannak, hogy intramuszkuláris injekció beadása akkor is lehetséges, ha a tű hossza kisebb, mint a bőr-izom távolság, mivel a bőr alatti szövetnek az eszköz erejével történő fizikai összenyomásával áthidalható a hiányzó tűhosszúság. Más kutatók viszont azon a véleményen vannak, hogy az összenyomás elsődlegesen az izomszövetet érinti, nem a bőr alatti szövetet, ezért a tű rövidsége összenyomással nem ellensúlyozható. A fascia lata – az izmot körülvevő rostos szövet – okozta ellenállást szintén figyelembe kell venni. Amíg ezek a bizonytalanságok feloldásra nem kerülnek, szilárdabb bizonyítékokra van szükség arra vonatkozóan, hogy az embereknél alkalmazott adrenalin autoinjektorok használata során milyen az adrenalin keringésbe jutásának sebessége és mértéke, aminek alapján esetleg lehetséges a beadás legjobb helyének kiválasztása.

A CHMP elismerte, hogy mint azt a Brown J et al. (2015)⁷ által végzett vizsgálat is bizonyítja, az autoinjektorok használata során a beteg és gondozó közötti alkalmazkodás is nagyon fontos. Az a tény,

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

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.

hogyan az anyák 15%-a nem volt képes sikeresen „elsütni” az autoinjektort, megerősíti, hogy a betegek oktatási eszközei fejlesztésre szorulnak, és hogy a képzést szükséges szabályos időközönként megismételni. A CHMP egyetértett azzal, hogy kiemelkedően fontos mind a betegek, mind a gondozók, valamint az egészségügyi szakemberek megfelelő képzése, és átfogó oktatási anyagok készítése.

A CHMP megállapítást tett a randomizált és kontrollált vizsgálatokból származó klinikai bizonyítékok hiányáról, ami az ilyen, vészhelyzeti körülmények között – különösen placebo kontroll mellett – végzett vizsgálatok logisztikai és etikai problémáiból adódik. A CHMP ugyanakkor azon a véleményen volt, hogy fontolásra vehető farmakokinetikai és farmakodinamikai vizsgálatoknak vagy képalkotó eljárások vizsgálatoknak a fenotípusok széles skáláját képviselő egészséges önkénteseken történő elvégzése annak megértésére, hogy a különböző tényezők hogyan befolyásolják az adrenalin eloszlását, expozícióját és aktivitását autoinjektorral történő beadása során.

A CHMP szakértők véleményét kérte ki arról, hogy van-e lehetőség képalkotó eljárások vagy farmakokinetikai vizsgálatok, illetve más vizsgálatok vagy tesztek elvégzésére, továbbá a PRAC tanácsát kérte potenciális adatbázisokat vagy más adatforrásokat illetően, amelyek információval szolgálhatnak a betegek tényleges eszközhasználatáról.

Névtelenül nyilatkozó szakértők egyetértettek abban, hogy embereken végzett farmakokinetikai vizsgálatok hasznosak lehetnek a beadás optimális körülményeinek meghatározásában, és a csoport azt is megjegyezte, hogy farmakodinamikai adatok gyűjtése is lehetséges ugyanezen vizsgálat keretein belül. A PRAC megállapította, hogy nem azonosítható olyan adatforrás, ami lehetővé tenné az adrenalin autoinjektor tényleges használatának vagy az eszközhibáknak a hivatalos epidemiológiai értékelését az EU-ban.

A CHMP megállapította, hogy általában nagy fokú egyezés van a különböző autoinjektorok kísérőirataiban, különösen azokra a főbb üzenetekre vonatkozóan, amelyek a sürgősségi orvosi ellátás igénylésére vonatkoznak minden egyes beadást követően, valamint bizonyos betegpopulációk esetében a gyógyszer óvatos alkalmazására, és amelyek felhívják a figyelmet arra, hogy az adrenalint intramuszkulárisan kell alkalmazni az anafilaxia lehető legeredményesebb kezelése érdekében. Mindazonáltal a CHMP szerint néhány pont további tisztázást igényel

A CHMP ezért módosításokat javasol a kísérőiratokban, hogy az tükrözze az azzal kapcsolatos bizonytalanságokat, hogy egyetlen dózis alkalmazása nem biztos, hogy elég lesz egy adott epizód esetén, valamint hogy javasolja a betegek részére két toll felírását, amelyeket mindig maguknál kell hordaniuk, és hogy tartalmazzon ajánlást arra vonatkozóan, hogy a betegek legközelebbi hozzátartozói is legyenek képzetek az adrenalin autoinjektor használatában, végül hogy legyen információ benne a tűhosszal kapcsolatban is. A CHMP további kockázatminimalizáló intézkedéseket is javasolt, ideértve képzési anyagok benyújtását és elfogadását a kockázatkezelési terv keretein belül. A képzési anyagok többek között, de nem kizárólag oktató készülékek, oktató audiovizuális anyagok és egy ellenőrző lista felíró orvosok részére a beteg és orvos közötti párbeszéd elősegítésére és arra, hogy elegendő információval rendelkezzen a beteg az eszköz legmegfelelőbb használatáról, a gyógyszer beadásáról és a termék helyes tárolásáról.

Ezek felül a CHMP elindított egy farmakokinetikai és farmakodinamikai vizsgálatot annak megértésére, hogy különböző tényezők hogyan befolyásolják az adrenalin eloszlását, expozícióját és aktivitását autoinjektorral történő beadást követően, felvetette egy olyan vizsgálat lehetőségét is, amely a javasolt kockázatminimalizáló tevékenységek hatékonyságát tanulmányozná, valamint amely az alkalmazásnak, a hatás elmaradása gyakoriságának és az eszköz hibáinak értékelésére szolgálna.

A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az adrenalin autoinjektorok előny-kockázat profilja kedvező marad, ha figyelembe veszik a kísérőiratok elfogadott változtatásait és a fent említett további kockázatminimalizáló intézkedéseket.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta az adrenalin tartalmú autoinjektorokra vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A CHMP megvizsgálta a rendelkezésre álló klinikai és nem klinikai adatok összességét, beleértve a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által benyújtott beadványokat és az egészségügyi szakemberekkel, szakértőkkel és a farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottsággal (PRAC) lefolytatott konzultációk eredményeit, hogy tájékozódjon arról, hogy az adrenalin bevitele autoinjektorral intramuszkuláris vagy szubkután módon történik-e.
- A CHMP megállapította, hogy az adrenalin hatékonyságát az anafilaxia kezelésében számos anekdotikus és visszatekintő bizonyíték támasztja alá, és hogy az adrenalin biztonságossága is jól megalapozott, jó biztonsági profilt mutat, különösen intramuszkuláris (IM) használat esetén.
- A CHMP megállapította, hogy vészhelyzeti szituációban az adrenalin intramuszkuláris bevitele javasolt, de súlyos esetekben intravénás (IV) beadás is szükséges lehet.
- A CHMP megállapította továbbá, hogy több tényező is szerepet játszik abban, hogy adrenalin autoinjektor használata esetén az adrenalin az izomba, vagy a bőr alá kerül beadásra, ilyenek például a tű hossza, az eszköz hatásmechanizmusa, bőrhöz viszonyított szöge, az elsütéshez használt erő, valamint a beteg és gondozó közötti alkalmazkodás. A betegek és gondozók, valamint az egészségügyi szakemberek képzése és oktatása kiemelkedő fontosságú.
- A CHMP megállapította, hogy előnyös lenne a különböző autoinjektorok kísérőiratait kiegészíteni olyan figyelmeztetésekkel és elővigyázatosságra intő részekkel, amelyek szerint egy dózis alkalmazása nem biztos, hogy elegendő egy adott epizód esetén, hogy a betegek részére két tollat javasolt felírni, és hogy mindkettőt hordják maguknál, hogy a betegek legközelebbi hozzátartozói is legyenek képzettek az adrenalin autoinjektor használatában, valamint legyen információ a tűhosszal kapcsolatban is.
- A CHMP megállapította, hogy további kockázatminimalizáló intézkedések elfogadása szükséges, ideértve képzési anyagok benyújtását és elfogadását a kockázatkezelési terv keretein belül. A CHMP továbbá egy farmakokinetikai és farmakodinamikai vizsgálat elindítása mellett döntött annak megértésére, hogy különböző tényezők hogyan befolyásolják az adrenalin eloszlását, a felszívódás mértékét és a hatóanyag aktivitását autoinjektorral történő beadást követően.

A CHMP ennek eredményeképpen megállapította, hogy az adrenalin autoinjektorok előny-kockázat profilja kedvező marad a forgalomba hozatali engedélyek feltételei mellett, ha figyelembe veszik a kísérőiratok módosításait és az ajánlott egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.

Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikke alapján a CHMP javasolja a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását az I. mellékletben felsorolt összes gyógyszer esetében, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegájékoztató releváns részeinek módosításait a III. melléklet tartalmazza.

A forgalomba hozatali engedélyekre vonatkozó feltételeket a IV. melléklet írja le.