

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Mokslinės išvados

Bendra mokslinio vertinimo santrauka

Automatiniai injektoriai buvo išrasti 7-ajame dešimtmetyje po Jungtinėse Amerikos Valstijos (JAV) atliktų karinių mokslinių tyrimų. Iš pradžių šie prietaisai buvo naudojami lauko sąlygomis, siekiant suleisti atropiną – biologinio ginklo sudėtyje esančių paralyžiuojamųjų nuodingųjų medžiagų priešnuodį. Pirmieji adrenalino automatiniai injektoriai (AAI) buvo sukurti ir pateikti medicinos rinkai JAV prieš maždaug 25 metus. Adrenalino automatiniai injektoriai skirti naudoti teikiant greitąją medicinos pagalbą pasireiškus stiprioms alerginėms reakcijoms (anafilaksijai) į, pvz., vabzdžių įgėlimą ar įkandimą, maisto produktus, vaistus ir kitus alergenų, taip pat pasireiškus idiopatinei arba fizinio krūvio sukeltai anafilaksijai.

Jungtinės Karalystės vaistų ir sveikatos priežiūros produktų reguliavimo agentūra (MHRA) atliko visų įregistruotų adrenalino automatinio injektorio peržiūrą, siekdamą nustatyti efektyviausią injekcijos vietą, įvertinti naudojimo instrukcijos aiškumą ir nustatyti tinkamiausią automatinio injektoriaus adatos ilgį, siekiant užtikrinti, kad adrenalinas būtų sušvirkštas į raumenis. Pagrindinis peržiūros metu nustatytas faktas buvo tai, kad tvirtų duomenų, kurie patvirtintų, kad, naudojant šiuos prietaisus, visiems pacientams adrenalinas suleidžiamas į raumenis, nėra. Vadinamojo odos gylio iki raumens (OGIR, angl. *skin-to-muscle depth*), lyties, adatos ilgio ir paties prietaiso mechanizmo skirtumai yra svarbūs veiksniai, nuo kurių priklauso, ar vaistas suleidžiamas į raumenis ar po oda. Vėliau šis klausimas buvo perduotas Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kad būtų atlikta peržiūra pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį.

Adrenalino vartojimas gydant anafilaksiją yra įtvirtintas kaip rekomenduojamas pirmasis gydymo būdas. Adrenalino veiksmingumą gydant anafilaksiją visapusiškai patvirtina pavienių stebėjimo atvejų ir retrospektyvinių tyrimų duomenys. Adrenalino saugumas taip pat tvirtai įrodytas, ir įrodyta, kad šis vaistas ypač saugus, kai jis vartojamas į raumenis. Įrodyta, kad injekcija į raumenis yra geriausias adrenalino vartojimo būdas prireikus skubiosios pagalbos, nors sunkiais atvejais šį vaistą galima leisti ir į veną. Iš publikuotų klinikinių tyrimų duomenų matyti, kad adrenalino absorbcijos laikas yra ilgesnis, kai jis leidžiamas po oda.

CHMP apsvairstė visus turimus neklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenis apie adrenalino vartojimą naudojant adrenalino automatinį injektorius ir, ar preparato informaciniuose dokumentuose yra aiški ir išsami instrukcija, kaip tinkamai naudoti šį prietaisą. CHMP taip pat apsvairstė konsultacijų su sveikatos priežiūros specialistais, ekspertais ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) nariais rezultatus.

Plačiai pripažįstama, kad injekcija į raumenis yra pranašesnė už poodinę injekciją siekiant tokios adrenalino koncentracijos kraujyje ir tokio adrenalino koncentracijos kraujyje didėjimo greičio, kuris yra veiksmingiausias gydant anafilaksiją. Tačiau duomenų, kurie užtikrintų, kad, (net ir optimaliomis aplinkybėmis) naudojant šiuo metu rinkoje esančius ES įregistruotus automatinio injektoriaus, adrenalinas visiems pacientams būtų sušvirkštas į raumenis, ir kad, net jei vaistas būtų sušvirkštas į raumenis, vienos injekcijos vaisto ekspozicija būtų pakankama, nepakanka. Jeigu, atlikus vieną injekciją, į raumenis sušvirkščiamą nepakankamai vaisto, rekomenduojama atlikti antrą injekciją.

Dauguma adrenalino penetracijos į audinius duomenų pagrįsti neklinikiniais tyrimais su želatinos arba kiaulių modeliais. Nors šie neklinikinių tyrimų modeliai patvirtino, kad adrenalinas daugiau ar mažiau prasiskverbia toliau už adatos smaigalį, CHMP laikėsi nuomonės, jog vis dėlto abejotina, ar šie modeliai yra pakankamai reprezentatyvūs, palyginti su žmogaus audiniais.

Farmakokinetikos (FK) tyrimų (Simons, 1998¹, 2001²) rezultatai patvirtina gairėse (pvz., JK gaivinimo gairėse) pateikiamą rekomendaciją, jog, gydant anafilaksiją, vaistą geriau švirkšti į raumenis, nes, siekiant išvengti paciento mirties, svarbu imtis kuo skubesnių priemonių.

Pagrindiniai turimi klinikinių tyrimų duomenys susiję su suaugusiųjų ir vaikų odos gylio iki raumens (OGIR) aktualumo įrodymu, tačiau CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad šių tyrimų duomenys nenuoseklūs, nes, atliekant kai kuriuos iš jų, sąsajos tarp OGIR ir kūno masės indekso (KMI) ar svorio nenustatyta (Song, 2005³; Stecher, 2009⁴), o atliekant kitus tyrimus (Bhalla, 2013⁵; Bewick, 2013⁶), tokia sąsaja buvo nustatyta.

Vis dėlto sutariama, kad apskritai OGIR yra didesnis už šiuo metu daugelio pacientų – tiek suaugusiųjų, tiek vaikų – naudojamų adrenalino automatinį injektorių adatų ilgį.

OGIR yra tik vienas iš veiksnių, nuo kurių priklauso, ar adrenalinas pasiekia raumenų sluoksnį, ar ne. CHMP sutarė, kad esama daug veiksnių, nuo kurių gali priklausyti, ar naudojant adrenalino automatinį injektorių, adrenalinas pateks į raumenis ar į poodinį audinį.

Kitas veiksnys yra adatos ilgis, ir JK gaivinimo komisijos gairėse teigiama, jog optimalus adatos ilgis atliekant injekciją į raumenis yra 25 mm; tačiau CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad šios gairės skirtos ligoninėms, kur sveikatos priežiūros specialistai adrenalina paprastai leidžia švirkštu su adata, o ne automatinio injektoriumi.

Kiti veiksniai, kaip antai prietaiso veikimo mechanizmas (užtaisomas spyruokle ar ne) ir naudojimo būdas (ar reikia užsimoti ir smeigti arba pridėti injektorių ir spustelėti), prietaiso pakreipimo kampas jį prispaudus prie odos ir jėga, kurios reikia prietaisui „iššauti“, taip pat turi įtakos. CHMP atkreipė dėmesį į skirtingų tyrimų duomenų, susijusių su audinio suspaudimo įtaka, nenuoseklumą. Kai kurie tyrėjai laikosi nuomonės, jog net ir tuo atveju, kai adata yra trumpesnė už OGIR, suleisti vaistą į raumenis vis tiek įmanoma, nes adatos ilgio trūkumą galima kompensuoti prie odos spaudžiant prietaisą ir taip suspaudžiant poodinį audinį. Kita vertus kiti tyrėjai laikosi nuomonės, jog, spaudžiant prietaisą, gali būti suspaustas raumuo, o ne poodinis audinys, todėl suspaudimu negalima kompensuoti adatos ilgio trūkumo. Taip pat reikia atsižvelgti į plačiosios fascijos (*fascia lata*) – raumenį supančio pluoštinio audinio – sudarytą kliūtį. Kol šie neaiškumai nepašalinami, reikia surinkti išsamesnių duomenų apie adrenalino patekimo į žmogaus kraujotaką greitį ir į ją patenkantį adrenalino kiekį, naudojant skirtingus adrenalino automatinis injektorius, pagal kuriuos gali pavykti nustatyti geriausią injekcijos vietą.

CHMP pripažino, jog taip pat labai svarbu, kad pacientai (juos slaugantys asmenys) laikytųsi automatinio injektorio naudojimo instrukcijos, ir Brown J et al (2015)⁷ atliktas tyrimas tai patvirtina. Tai, kad 15 proc. motinų nepavyko sėkmingai „iššauti“ automatinio injektoriaus, patvirtina, jog pacientų mokymo priemonės reikia tobulinti ir kad mokymus reikia reguliariai kartoti. CHMP sutarė, jog

¹ F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Janet R Roberts, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, ir Keith J. Simons, PhD. Epinefrino absorbcija vaikų, kuriems buvo pasireiškusi anafilaksija, organizme. *Journal of allergy and clinical immunology*. 1998 m. sausis.

² F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD, ir Keith J. Simons, PhD. Epinefrino absorbcija suaugusiųjų organizme. Į raumenis ir po odą švirkščiamo vaisto poveikio palyginimas. *Journal of allergy and clinical immunology*, 108(5); 2001, 871-873.

³ Song T, Nelson M, Chang J, et al. „Epinefrino automatinio injektoriaus adatos ilgio tinkamumas, siekiant suleisti epinefriną į raumenų audinius“. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2005;94:539-542

⁴ Dawn Stecher, Blake Bulloch, Justin Sales, Carrie Schaefer ir Laine Keahey. „Epinefrino automatiniai injektoriai..“ „Ar adata pakankamo ilgio epinefrinui sušvirkšti į raumenis?“ *Paediatrics*. 2009, 124(1):p. 65-70.

⁵ Bhalla, M.C., B.D. Gable, J.A. Frey, M.R. Reichenbach, ir S.T. Wilber, „Veiksniai, pagal kuriuos galima numatyti, kad epinefrino automatinio injektoriaus adata nepakankamo ilgio“. *Am J Emerg Med*, 2013.

⁶ Daniel C. Bewick, MD, Neville B. Wright, MD, Richard S. Pumphrey, MD, Peter D. Arkwright, MD, DPhil. „Anatominiai ir antropometriniai veiksniai, lemiantys injekcijos į raumenis arba poodinės injekcijos pasirinkimą, kai epinefrino automatiniai injektoriai naudojami gydant vaikus“. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2013. *Clinical Communication*.

⁷ Brown J, Tuthill D, Alfaham M et al. (2013) „Atsitiktinių imčių epinefrino automatinio injektorio naudojimo tarp motinų vertinimas“. *Paediatr. Allergy Immunol*. 00:1-5.

visų svarbiausia tiek pacientus (juos slaugančius asmenis), tiek sveikatos priežiūros specialistus tinkamai išmokyti naudoti automatinį injektorių, taip pat parengti išsamią šviečiamąją medžiagą.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad dėl logistinių ir etinių problemų, susijusių su tokių tyrimų vykdymu skubiosios medicininės pagalbos aplinkybėmis, trūksta atsitiktinių imčių, kontroliuojamų (ypač placebo kontroliuojamų) klinikinių tyrimų duomenų. Tačiau CHMP laikėsi nuomonės, kad būtų galima apsvarstyti galimybę atlikti farmakokinetikos ir farmakodinamikos tyrimus su labai įvairaus fenotipo sveikais savanoriais arba vizualizavimo tyrimus su sveikais savanoriais, siekiant suprasti įvairių veiksnių įtaką adrenalino pasiskirstymui, ekspozicijai ir veikimui, kai jis vartojamas naudojant adrenalino automatinį injektorių.

CHMP konsultavosi su ekspertais dėl galimybės atlikti vizualizavimo ar FK tyrimus ir dėl kitų tyrimų ar bandymų, kuriuos būtų galima atlikti, taip pat konsultavosi su PRAC dėl galimų duomenų bazių ar kitų duomenų šaltinių, kuriuose gali būti informacijos apie faktinį šio prietaiso naudojimą.

Ekspertai, su kuriais konsultuotasi, vieningai sutarė, jog būtų naudinga atlikti FK tyrimą su žmonėmis, siekiant surinkti informacijos apie optimalius automatinio injektoriaus naudojimo parametrus; ekspertų grupė taip pat atkreipė dėmesį į galimybę surinkti FD duomenų to paties tyrimo metu. PRAC laikėsi nuomonės, jog nustatytų duomenų šaltinių, kurie suteiktų galimybę pagal formalų epidemiologinių tyrimų metodą įvertinti faktinį adrenalino automatinį injektorių naudojimą ar šių prietaisų gedimo atvejus, nėra.

CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad apskritai skirtingų automatinį injektorių informaciniuose dokumentuose pateikiama informacija yra iš esmės nuosekli, ypač, susijusi su pagrindiniais nurodymais, pvz., kad atlikus vieną injekciją, reikia nedelsiant kreiptis skubiosios medicininės pagalbos, kad tam tikrose pacientų populiacijose šį prietaisą reikia naudoti atsargiai ir kad siekiant padidinti teigiamų anafilaksijos gydymo rezultatų galimybę, adrenalino reikia švirkšti į raumenis. Vis dėlto, CHMP laikėsi nuomonės, kad yra keli klausimai, kuriuos reikėtų išsamiau paaiškinti.

Todėl CHMP rekomendavo iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus, kad juose būtų pateikta informacija, jog yra neaiškumų, ar vienos injekcijos pakaktų bet kurio anafilaksijos epizodo atveju, taip pat būtų pateikta rekomendacija pacientams išrašyti du švirkštiklius, kuriuos jie visada turėtų nešiotis su savimi, kad į informacinius dokumentus būtų įtraukta rekomendacija išmokyti artimiausius pacientų žmones naudoti AAI bei informacija apie adatos ilgį. CHMP taip pat rekomendavo įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones, įskaitant šviečiamąją medžiagą, kurią reikia pateikti ir suderinti rengiant rizikos valdymo planus. Šviečiamoji medžiaga – tai, be kita ko, rekomendacijos dėl mokymų, audiovizualinė mokomoji medžiaga ir kontrolinis sąrašas vaistus išrašantiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie turėtų palengvinti vaistus išrašančio sveikatos priežiūros specialisto ir paciento diskusiją ir suteikti pakankamai informacijos apie optimalų preparato vartojimo, sulėidimo ir laikymo būdą.

Be to, CHMP įpareigojo rinkodaros leidimo turėtojus atlikti FK/FD tyrimą, kuris padėtų suprasti įvairių veiksnių įtaką adrenalino pasiskirstymui, ekspozicijai ir veikimui, kai jis vartojamas naudojant adrenalino automatinį injektorių, taip pat pritarė galimybei atlikti tyrimą, kuris padėtų įvertinti pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą, ir stebėjimo tyrimą, kuris suteiktų galimybę įvertinti prietaiso naudojimą ir nepakankamo veiksmingumo bei prietaiso gedimo atvejus.

CHMP priėjo prie išvados, kad adrenalino automatinį injektorių naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, bet turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, ir įgyvendintos pirmiau minėtos papildomos rizikos mažinimo priemonės.

Argumentai, kuriais pagrįsta CHMP nuomonė

Kadangi

- CHMP apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl adrenalino automatinio injektoriaus;
- CHMP apsvairstė visus turimus neklinikinių ir klinikinių tyrimų duomenis, pagal kuriuos galima įvertinti, ar, naudojant automatinį injektorius, vartojamas adrenalinas patenka į raumenis ar poodinį sluoksnį, įskaitant rinkodaros leidimo turėtojų pateiktus duomenis, konsultacijas su sveikatos priežiūros specialistais, ekspertais ir Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetu (PRAC);
- CHMP nuomone, adrenalino veiksmingumą gydant anafilaksiją visapusiškai patvirtina pavienių stebėjimo atvejų ir retrospektyvinių tyrimų duomenys, o adrenalino saugumas taip pat tvirtai įrodytas, ir įrodyta, kad šis vaistas ypač saugus, kai jis vartojamas į raumenis;
- CHMP laikėsi nuomonės, jog įrodyta, kad injekcija į raumenis yra geriausias adrenalino vartojimo būdas prireikus skubiosios pagalbos, nors sunkiais atvejais šį vaistą galima leisti ir į veną;
- CHMP laikėsi nuomonės, jog esama daug veiksnių, nuo kurių gali priklausyti, ar, naudojant adrenalino automatinį injektorius, adrenalinas pateks į raumenis ar į poodinį audinį, pvz., adatos ilgis, prietaiso veikimo mechanizmas, prietaiso pakreipimo kampas jį prispaudus prie odos, jėga, kurios reikia prietaisui „iššauti“, ir tai, ar pacientai (juos slaugantys asmenys) laikosi naudojimo instrukcijos. Laikytasi nuomonės, jog visų svarbiausia – pacientų (juos slaugančių asmenų) ir sveikatos priežiūros specialistų mokymas ir švietimas;
- CHMP atkreipė dėmesį į tai, kad būtų naudinga atnaujinti skirtingų automatinio injektoriaus informacinius dokumentus, kad į juos būtų įtraukti įspėjimai ir atsargumo priemonės, susijusios su neaiškumais, ar vienos injekcijos pakaktų bet kurio anafilaksijos epizodo atveju, taip pat būtų pateikta rekomendacija pacientams išrašyti du švirkštiklius, kuriuos jie visada turėtų nešiotis su savimi, kad į informacinius dokumentus būtų įtraukta rekomendacija išmokyti artimiausius pacientų žmones naudoti AAI bei informacija apie adatos ilgį.
- CHMP priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones, pvz., parengti šviečiamąją medžiagą, kurią reikės pateikti ir suderinti teikiant rizikos valdymo planus. CHMP taip pat priėjo prie išvados, kad reikia atlikti FK/FD tyrimą, siekiant suprasti įvairių veiksnių įtaką adrenalino pasiskirstymui, ekspozicijai ir veikimui, kai jis vartojamas naudojant adrenalino automatinį injektorius.

CHMP priėjo prie išvados, kad adrenalino automatinio injektoriaus naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, bet turi būti įvykdytos rinkodaros leidimų galiojimo sąlygos ir įgyvendinti preparato informacinių dokumentų pakeitimai bei kitos rizikos mažinimo priemonės, kurios buvo rekomenduotos.

Todėl, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 31 ir 32 straipsniais, CHMP rekomenduoja keisti visų I priede nurodytų vaistinių preparatų rinkodaros leidimo sąlygas; atitinkamų jų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti III priede.

Rinkodaros leidimams įtakos turinčios sąlygos išdėstytos IV priede.