

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Ogólne podsumowanie oceny naukowej

Autostrzykawki zostały wynalezione w latach 60. XX wieku w wyniku badań wojskowych prowadzonych w Stanach Zjednoczonych (USA). Pierwotnie stosowano je do podawania w warunkach polowych atropiny, antidotum na środki paraliżujące wykorzystywane jako broń biologiczna. Pierwsze autostrzykawki z adrenaliną opracowano i wprowadzono na rynek medyczny około 25 lat temu w USA. Autostrzykawki z adrenaliną są wskazane w leczeniu doraźnym ciężkich reakcji alergicznych (anafilaksji), np. na ukąszenia lub ugryzienia owadów, produkty spożywcze, leki i inne alergenów, jak również anafilaksji idiopatycznej lub wywołanej wysiłkiem fizycznym.

Brytyjska agencja nadzorująca leki i produkty medyczne (ang. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) przeprowadziła przegląd wszystkich dopuszczonych do obrotu autostrzykawk z adrenaliną w celu określenia najskuteczniejszego miejsca wstrzyknięcia, przejrzystości instrukcji stosowania oraz najważniejszej długości igły autostrzykawki do zapewnienia domięśniowego wstrzyknięcia adrenaliny. Kluczowym wynikiem tego badania było potwierdzenie, że brak jest niepodważalnych dowodów na domięśniowe podanie adrenaliny przez urządzenie podające u wszystkich pacjentów. Do ważnych czynników, które decydują o tym, czy lek podawany jest domięśniowo, czy podskórnie, należą: zmienność głębokości położenia mięśni pod skórą, płeć, długość igły oraz mechanizm samego urządzenia. Kwestię tę następnie przekazano do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) w celu przeprowadzenia procedury ponownej oceny zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Zastosowanie adrenaliny w leczeniu anafilaksji jest przyjęte jako zalecane leczenie pierwszego rzutu. Skuteczność adrenaliny w leczeniu anafilaksji jest gruntownie poparta danymi z niepotwierdzonych źródeł oraz wynikami analiz retrospektywnych. Bezpieczeństwo stosowania adrenaliny również jest dobrze ugruntowane, a szczególnie silny profil bezpieczeństwa dotyczy podania domięśniowego. Przyjętą drogą podania w leczeniu doraźnym jest zastrzyk domięśniowy, jednakże w ciężkich przypadkach wskazane jest podanie dożylnie. Z opublikowanych danych klinicznych wynika, że w przypadku podskórnego podania adrenaliny szybkość wchłaniania ulega przedłużeniu.

CHMP rozważył wszystkie dostępne dane kliniczne i niekliniczne dotyczące podania adrenaliny za pomocą autostrzykawki z adrenaliną oraz kwestii, czy informacja o produkcie zawiera przejrzyste i szczegółowe instrukcje na temat jej właściwego zastosowania. CHMP rozważył również wyniki konsultacji z personelem medycznym, ekspertami oraz Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

Powszechnie przyjmuje się, że podanie domięśniowe jest skuteczniejsze od podskórnego w osiąganiu tempa wzrostu i stężenia adrenaliny w osoczu, które jest najskuteczniejsze w leczeniu anafilaksji. Nie ma jednak wystarczających dowodów na stwierdzenie, że nawet w optymalnych warunkach możliwe byłoby domięśniowe podanie adrenaliny wszystkim pacjentom za pomocą dostępnych obecnie autostrzykawk dopuszczonych do obrotu na terenie UE i że nawet w przypadku domięśniowego podania adrenaliny narażenie na lek po pojedynczym wstrzyknięciu byłoby wystarczające. Jeżeli jedno wstrzyknięcie domięśniowe jest niewystarczające, zaleca się podanie drugiego wstrzyknięcia.

Większość danych dotyczących przenikania adrenaliny do tkanki pochodzi z danych nieklinicznych z zastosowaniem modelu żelatynowego lub świńskiego. Choć te niekliniczne modele wykazały, że adrenalina w mniejszym lub większym zakresie jest wypychana poza końcówkę igły, CHMP uznał, że nie wiadomo, do jakiego stopnia te modele są reprezentatywne dla tkanki ludzkiej.

Wyniki badań farmakokinetycznych (Simons, 1998¹, 2001²) uzasadniają zalecane wytyczne (np. brytyjskie wytyczne w zakresie resuscytacji), według których wstrzyknięcie domięśniowe jest preferowaną drogą podania w leczeniu anafilaksji, gdyż szybka odpowiedź jest istotna w zapobieganiu skutkom śmiertelnym.

Główne dostępne dane kliniczne skupiają się na wykazaniu głębokości położenia mięśni pod skórą u osób dorosłych oraz dzieci i CHMP zauważył, że wyniki tych badań nie były jednolite, ponieważ niektóre nie wykazały związku pomiędzy głębokością położenia mięśni pod skórą a indeksem masy ciała (BMI) lub masą ciała (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), podczas gdy inne wykazały takie powiązanie (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Ogólnie uznaje się jednak, że głębokość położenia mięśni pod skórą u wielu pacjentów, zarówno dorosłych, jak i dzieci, jest większa niż długość igieł w obecnie dostępnych autostrzykawkach z adrenaliną.

Głębokość położenia mięśni pod skórą stanowi zaledwie jeden z czynników, które decydują o tym, czy adrenalina dociera do tkanki mięśniowej. CHMP uznał, że istnieje wiele czynników, które wpływają na to, czy podczas zastosowania autostrzykawki adrenalina podawana jest do tkanki mięśniowej, czy podskórnej.

Kolejny czynnik stanowi długość igły; według wytycznych Brytyjskiej Rady Resuscytacji (ang. Resuscitation Council) optymalna długość igły dla wstrzyknięcia domięśniowego wynosi 25 mm, jednakże CHMP zauważył, że wytyczne te dotyczą zastosowania w warunkach szpitalnych, kiedy personel medyczny na ogół wstrzykuje adrenalinę ręcznie za pomocą igły i strzykawki, a nie autostrzykawki.

Istotną rolę odgrywają też inne czynniki, takie jak mechanizm działania (sprężynowy lub nie) oraz sposób podania zastosowany w urządzeniu (odchylenie i pchnięcie lub przyłożenie i przyciśnięcie), kąt przyłożenia do skóry oraz siła zastosowana do uruchomienia urządzenia. CHMP zauważył, że wyniki badań są niejednolite w zakresie roli, jaką odgrywa nacisk na tkankę. Niektórzy badacze uważają, że nawet jeżeli długość igły jest krótsza od głębokości położenia mięśni pod skórą, lek nadal może zostać wstrzyknięty domięśniowo, ponieważ fizyczny nacisk urządzenia na tkankę podskórną może pomóc w zrównoważeniu niedostatecznej długości igły. Inni badacze uważają jednak, że nacisk może w pierwszej kolejności dotyczyć mięśni, a nie tkanki podskórnej, dlatego też niedostateczna długość igły nie jest rekompensowana przez nacisk. Należy również uwzględnić przeszkodę, jaką tworzy powięź szeroka — włóknista tkanka otaczająca mięśnie. Do czasu rozstrzygnięcia tych wątpliwości konieczne jest dostarczenie bardziej precyzyjnych danych na temat szybkości podania oraz ilości adrenaliny podanej do układu krążenia u ludzi przy zastosowaniu różnych autostrzykawk, z których to danych będzie można wywnioskować najlepsze miejsce podania.

CHMP uznał także, że przestrzeganie przez pacjenta/opiekuna instrukcji stosowania autostrzykawki również odgrywa bardzo ważną rolę, jak wykazało badanie Brown J i wsp. (2015)⁷. Fakt, że 15%

¹ F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Janet R Roberts, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD i 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 i 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 i wsp. 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 i 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 i 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 i wsp. (2013) A randomised maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices. *Paediatr. Allergy Immunol*. 00:1-5.

matek nie potrafiło skutecznie doprowadzić do „wyszczenia” zawartości autostrzykawki, wskazuje na to, że należy poprawić metody szkoleniowe dla pacjentów, a szkolenia należy powtarzać w regularnych odstępach. CHMP uznał, że właściwe szkolenie pacjentów/opiekunów i personelu medycznego oraz obszerne materiały edukacyjne odgrywają kluczową rolę.

CHMP odnotował brak danych klinicznych z randomizowanych badań z grupą kontrolną z powodu problemów logistycznych i etycznych związanych z takimi badaniami w sytuacjach zagrożenia życia, szczególnie w zakresie kontroli z użyciem placebo. CHMP uznał jednak, że można uwzględnić badania PK i PD na zdrowych ochotnikach, reprezentujących szeroki zakres fenotypów, lub badania obrazowe na zdrowych ochotnikach w celu zrozumienia wpływu różnych czynników na dystrybucję adrenaliny, narażenie na nią oraz jej działanie przy podaniu poprzez urządzenie do automatycznego wstrzykiwania adrenaliny.

CHMP zasięgnął porady ekspertów w zakresie wykonalności badań obrazowych lub farmakokinetycznych bądź wszelkich innych badań lub testów, które można przeprowadzić, jak również porady PRAC w zakresie potencjalnych baz danych lub innych źródeł danych, które służyłyby przechowywaniu informacji o rzeczywistym stosowaniu urządzeń.

Poproszeni o opinię eksperci jednomyślnie uznali, że przydatne byłoby badanie farmakokinetyczne w celu uzyskania informacji na temat optymalnych parametrów podania u ludzi; grupa odnotowała również, że w tym samym badaniu możliwe byłoby zebranie danych farmakodynamicznych. PRAC stwierdził, że brak jest zidentyfikowanych źródeł danych, które umożliwiłyby zastosowanie formalnej metody epidemiologicznej dla oceny rzeczywistego stosowania lub niemożności stosowania autostrzykawk z adrenaliną na terenie UE.

CHMP odnotował, że panuje ogólnie duża spójność w informacji o produkcie dla różnych autostrzykawk, w szczególności w zakresie głównych informacji, takich jak konieczność uzyskania natychmiastowej pomocy medycznej po pojedynczym podaniu, ostrożne stosowanie w niektórych grupach pacjentów oraz informacja, że adrenalinę należy podawać domięśniowo w celu zwiększenia szans na skuteczność leczenia anafilaksji. CHMP stwierdził jednak, że kilka punktów wymaga dalszego wyjaśnienia.

CHMP zalecił więc wprowadzenie poprawek do informacji o produkcie, aby odzwierciedlić brak pewności co do faktu, czy pojedyncze podanie byłoby wystarczające dla danego przypadku, oraz zalecił przepisywanie pacjentom dwóch autostrzykawk, które powinni ze sobą nosić przez cały czas, a także przeszkolenie najbliższych osób z otoczenia pacjentów w zakresie stosowania autostrzykawki z adrenaliną, oraz podać informacje na temat długości igły. CHMP zalecił również przedłożenie i przyjęcie poprzez plany zarządzania ryzykiem dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, w tym materiałów edukacyjnych. Do materiałów edukacyjnych zalicza się m.in. urządzenia szkoleniowe, instruktażowy materiał audiowizualny oraz listę kontrolną dla lekarzy przepisujących produkt w celu ułatwienia komunikacji pomiędzy lekarzem przepisującym produkt a pacjentem oraz zapewnienia wystarczających informacji na temat optymalnego stosowania, podawania oraz przechowywania produktu.

Co więcej, CHMP nakazał przeprowadzenie badania PD/PK w celu zrozumienia wpływu różnych czynników na dystrybucję, narażenie i działanie adrenaliny przy podaniu za pomocą urządzenia do automatycznego wstrzykiwania adrenaliny, a także wskazał na możliwość przeprowadzenia badania w celu oceny skuteczności proponowanych działań służących zminimalizowaniu ryzyka oraz badania obserwacyjnego w celu oceny stosowania urządzenia, jak również przypadków braku skuteczności i niemożności jego użycia.

CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania autostrzykawk z adrenaliną pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie oraz wyżej wymienionych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Zważywszy, że

- CHMP rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą autostrzykawk z adrenaliną;
- CHMP rozważył wszystkie dostępne dane kliniczne i niekliniczne w celu stwierdzenia, czy adrenalina podawana poprzez autostrzykawkę jest dostarczana domięśniowo czy podskórnio, w tym dane dostarczone przez podmioty odpowiedzialne, a także konsultacje z personelem medycznym, ekspertami oraz Komitetem ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC);
- CHMP uznał, że skuteczność adrenaliny w leczeniu anafilaksji jest gruntownie poparta danymi z niepotwierdzonych źródeł i wynikami analiz retrospektywnych oraz że bezpieczeństwo stosowania adrenaliny również jest dobrze ugruntowane, a szczególnie silny profil bezpieczeństwa dotyczy podania domięśniowego;
- CHMP uznał, że preferowaną drogą podania adrenaliny w leczeniu doraźnym jest zastrzyk domięśniowy, jednakże w ciężkich przypadkach wskazane jest podanie dożylnie;
- CHMP uznał, że istnieje wiele czynników, które wpływają na to, czy podczas zastosowania autostrzykawki adrenalina podawana jest do tkanki mięśniowej, czy podskórnej, takie jak długość igły, mechanizm działania, kąt przyłożenia do skóry oraz siła zastosowana do uruchomienia urządzenia i przestrzeganie przez pacjenta/opiekuna instrukcji stosowania. Uznano, że kluczowe znaczenie ma szkolenie pacjentów/opiekunów i personelu medycznego;
- CHMP odnotował, że należy zaktualizować informację o produkcie dla różnych autostrzykawk poprzez dodanie ostrzeżeń i środków ostrożności odnoszących się do braku pewności, czy pojedyncze podanie byłoby wystarczające dla danego przypadku, oraz zalecenia przepisywania pacjentom dwóch autostrzykawk, które powinni ze sobą nosić przez cały czas, a także szkolenia osób z najbliższego otoczenia pacjenta i podanie informacji o długości igły;
- CHMP uznał też, że konieczne jest przedłożenie i przyjęcie poprzez plany zarządzania ryzykiem dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, w tym materiałów edukacyjnych. CHMP stwierdził także, że konieczne jest przeprowadzenie badania PK/PD w celu zrozumienia wpływu różnych czynników na dystrybucję adrenaliny, narażenie na nią i jej działanie przy podaniu poprzez urządzenie do automatycznego wstrzykiwania adrenaliny,

w rezultacie CHMP stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania autostrzykawk z adrenaliną pozostaje korzystny z zastrzeżeniem dotyczącym spełnienia warunku przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, a także z uwzględnieniem zalecanych zmian w informacji o produkcie i innych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

W związku z tym, zgodnie z art. 31 i 32 dyrektywy 2001/83/WE, CHMP zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla wszystkich produktów leczniczych wymienionych w aneksie I, w przypadku których zmiany w odpowiednich częściach charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III.

Warunki dotyczące pozwoleń na dopuszczenie do obrotu zostały przedstawione w aneksie IV.