

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice

Autoinjectoarele au fost inventate în anii '60, ca urmare a cercetărilor militare din Statele Unite ale Americii (SUA). Acestea au fost folosite inițial pentru administrarea pe teren a atropinei, antidotul împotriva agenților neurotoxici din armele biologice. Primele autoinjectoare cu adrenalină (AIA) au fost dezvoltate și introduse pe piața medicamentelor din SUA în urmă cu aproximativ 25 de ani.

Autoinjectoarele cu adrenalină sunt indicate în tratamentul de urgență al reacțiilor alergice severe (anafilaxie) de exemplu, la înțepături sau mușcături produse de insecte, la alimente, la medicamente și la alți alergeni, precum și în tratamentul anafilaxiei idiopatice sau induse de efort.

Agenția de reglementare pentru medicamente și produse de îngrijire a sănătății din Regatul Unit (MHRA) a efectuat o evaluare a tuturor autoinjectoarelor cu adrenalină autorizate pentru a evalua locul cel mai eficace pentru injectare, claritatea instrucțiunilor de utilizare, precum și lungimea cea mai potrivită a acului autoinjectoarelor, pentru garantarea eliberării adrenalinei prin injecție intramusculară (i.m.). O constatare importantă a evaluării a fost că nu există nicio dovadă solidă că dispozitivele de administrare eliberează adrenalina pe cale intramusculară la toți pacienții. Variabilitatea determinată de grosimea țesutului subcutanat, de sex, de lungimea acului și de mecanismul propriu-zis al dispozitivului reprezintă factori importanți care determină dacă eliberarea medicamentului se face prin injecție intramusculară (i.m.) sau subcutanată (s.c.). Ulterior, această chestiune a fost înaintată Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) pentru efectuarea unei evaluări în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE.

Utilizarea adrenalinei pentru tratamentul anafilaxiei este stabilită ca tratament recomandat de primă linie. Eficacitatea adrenalinei în tratamentul anafilaxiei este bine susținută prin dovezi empirice și retrospective. De asemenea, siguranța adrenalinei este bine stabilită și a demonstrat un profil de siguranță deosebit de solid pentru administrarea pe cale intramusculară (i.m.). Calea preferată de administrare într-o situație de urgență a fost stabilită ca fiind prin injecție i.m., deși în cazurile grave poate fi indicată administrarea pe cale intravenoasă. Datele clinice publicate indică faptul că rata de absorbție se prelungește dacă adrenalina este eliberată subcutanat (s.c.).

CHMP a analizat toate dovezile non-clinice și clinice disponibile privind modul de eliberare a adrenalinei din autoinjectoarele cu adrenalină și dacă informațiile referitoare la produs conțin instrucțiuni clare și detaliate pentru o utilizare adecvată. De asemenea, CHMP a analizat rezultatele consultărilor cu profesioniștii din domeniul sănătății, cu experții și Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC).

Este acceptat la scară largă faptul că eliberarea medicamentului prin injecție i.m. este superioară eliberării prin injecție s.c. în ceea ce privește atingerea celor mai eficace rate de creștere și concentrații plasmatice ale adrenalinei pentru tratarea anafilaxiei. Cu toate acestea, dovezile sunt insuficiente pentru a garanta, chiar și în condiții optime, eliberarea adrenalinei pe cale i.m. la toți pacienții, cu autoinjectoarele autorizate în UE disponibile în prezent și, chiar în condițiile în care medicamentul este eliberat pe cale i.m., nu se poate garanta că expunerea rezultată dintr-o singură injecție va fi suficientă. Dacă eliberarea pe cale i.m. nu este suficientă prin administrarea unei singure injecții, se recomandă administrarea unei a doua injecții.

Majoritatea dovezilor privind pătrunderea adrenalinei în țesut se bazează pe date non-clinice în care se utilizează un model studiat prin teste cu gelatină sau un model studiat la porcine. Deși aceste modele non-clinice au demonstrat că adrenalina este proiectată dincolo de vârful acului într-o cantitate mai mare sau mai mică, CHMP a considerat că măsura în care aceste modele sunt reprezentative pentru țesutul uman rămâne discutabilă.

Rezultatele obținute din studiile farmacocinetice (Simons, 1998¹, 2001²) susțin recomandările ghidurilor (de exemplu, Ghidul britanic privind resuscitarea) conform cărora injecția intramusculară este calea preferată de administrare în tratamentul anafilaxiei, deoarece un răspuns rapid este important pentru asigurarea unui rezultat non-lethal.

Datele clinice principale disponibile se concentrează asupra demonstrării variațiilor privind grosimea țesutului subcutanat la adulți și copii, iar CHMP a observat că există inconsecvențe între studii, unele dintre acestea negăsind nicio corelație între grosimea țesutului subcutanat și indicii masei corporale (IMC) sau greutate (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), iar alte studii determinând o corelație (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Cu toate acestea, există un consens conform căruia, în general, la mulți pacienți, atât la adulți, cât și la copii, grosimea țesutului subcutanat este mai mare decât lungimea acelor autoinjectoare cu adrenalină disponibile în prezent.

Grosimea țesutului subcutanat este numai unul dintre factorii de care depinde pătrunderea sau nu a adrenalinei în țesutul muscular. CHMP a fost de acord că există mulți factori care pot influența dacă adrenalina se eliberează în țesutul muscular sau în cel subcutanat, când se utilizează un autoinjector cu adrenalină.

Lungimea acului este un alt factor, iar Ghidul privind resuscitarea al Consiliului Regatului Unit (UK Resuscitation Council Guidelines) sugerează că un ac de 25 mm este optim pentru injecția intramusculară; cu toate acestea, CHMP a observat că acest ghid este redactat pentru utilizarea în mediul spitalicesc, în care personalul medical, în general, va injecta adrenalina manual, utilizând o seringă cu ac, și nu un autoinjector.

Și alți factori joacă un rol important, cum ar fi mecanismul de acționare (cu sau fără arc) și modul de utilizare a dispozitivului (balansare și injectare sau poziționare și apăsare), unghiul de poziționare pe piele și forța de activare a dispozitivului. CHMP a observat inconsecvența dintre studii în ceea ce privește rolul jucat de compresia țesutului. Unii investigatori consideră că, chiar și atunci când lungimea acului este mai mică decât grosimea țesutului subcutanat, administrarea prin injecție intramusculară tot este posibilă, deoarece comprimarea fizică a țesutului subcutanat prin forța de acționare a dispozitivului poate să ajute la depășirea lungimii insuficiente a acului. Pe de altă parte, alți investigatori își exprimă părerea că apăsarea poate să implice în mod preferențial mușchiul și nu țesutul subcutanat și, prin urmare, lungimea insuficientă a acului nu este recuperată prin compresie. De asemenea, trebuie să se țină cont și de bariera fasciei lata - țesutul fibros din jurul mușchiului. Până la rezolvarea acestor incertitudini, sunt necesare mai multe dovezi clare la om cu privire la viteza și măsura în care adrenalina se eliberează în circulația sangvină după utilizarea diferitelor autoinjectoare cu adrenalină, dovezi din care este posibil să fie dedus locul de injectare pentru eliberarea medicamentului.

¹ F. Estelle R. Simons, MD, FRCP, Janet R Roberts, MD, FRCP, Xiaochen Gu, PhD și Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis (Absorbția epinefrinei la copii cu anafilaxie în antecedente). *Journal of allergy and clinical immunology*. ianuarie 1998

² F. Estelle R. Simons, MD, FRCP, Xiaochen Gu, PhD și Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in adults: Intramuscular versus subcutaneous injection (Absorbția epinefrinei la adulți: Administrare prin injecție intramusculară comparativ cu injecția subcutanată). *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 (Adecvarea lungimii acului autoinjectorului cu epinefrină la eliberarea epinefrinei în țesuturile intramusculare). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:539-542

⁴ Dawn Stecher, Blake Bulloch, Justin Sales, Carrie Schaefer și Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? (Autoinjectoare cu epinefrină: Este lungimea acului adecvată pentru eliberarea epinefrinei pe cale intramusculară?) *Paediatrics*. 2009, 124(1):p65-70

⁵ Bhalla, M.C., B.D. Gable, J.A. Frey, M.R. Reichenbach și S.T. Wilber, Predictors of epinephrine autoinjector needle length inadequacy (Indicatori privind inadecvarea lungimii acului la autoinjectoarele cu epinefrină). *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 (Determinanți anatomici și antropometrici ai administrării intramusculare comparativ cu administrarea subcutanată la copii, cu autoinjectoare cu epinefrină). *J Allergy Clin Immunol Pract* Month 2013. Clinical Communication

CHMP a recunoscut că respectarea modului de utilizare adecvată a autoinjectoarelor de către pacient/îngrijitor este, de asemenea, foarte importantă, după cum s-a evidențiat în studiul realizat de Brown J *et al* (2015)⁷. Faptul că 15 % dintre mame nu au putut să acționeze autoinjectorul susține cu succes ideea că instrumentele de instruire ale pacienților trebuie îmbunătățite și că instruirea trebuie repetată la intervale regulate. CHMP a fost de acord că instruirea corespunzătoare atât a pacienților/îngrijitorilor, cât și a profesioniștilor în domeniul sănătății, precum și materialele educaționale complete sunt extrem de importante.

CHMP a observat absența dovezilor clinice din studiile randomizate, controlate, din cauza problemelor logistice și etice implicate în efectuarea unor astfel de studii în situațiile de urgență, în special cu un grup de control cu placebo. Cu toate acestea, CHMP a considerat că au putut fi avute în vedere studiile farmacocinetice și farmacodinamice efectuate la voluntari sănătoși, reprezentând o gamă largă de fenotipuri, sau studiile de imagistică realizate la voluntari sănătoși pentru a înțelege influența diferiților factori asupra distribuției, expunerii și activității adrenalinei, atunci când aceasta a fost administrată prin intermediul unui dispozitiv de autoinjectare cu adrenalină.

CHMP a solicitat experților recomandări cu privire la fezabilitatea efectuării studiilor de imagistică, a studiilor farmacocinetice sau a oricăror alte studii sau teste care ar putea fi realizate, precum și recomandările PRAC privind potențialele baze de date sau alte surse de date care ar putea conține informații privind utilizarea concretă a dispozitivului.

Experții consultați au fost în unanimitate de acord că un studiu farmacocinetic la om ar fi util pentru a obține informații privind parametrii optimi de administrare; de asemenea, grupul de experți a remarcat posibilitatea de colectare a datelor farmacodinamice în cadrul aceluiași studiu. PRAC a considerat că, la nivelul UE, nu există surse de date identificate care să permită o abordare epidemiologică oficială pentru evaluarea utilizării concrete sau a eșecului dispozitivelor de autoinjectare cu adrenalină.

CHMP a observat că există, în general, un nivel ridicat de consecvență între informațiile referitoare la produs pentru diferitele autoinjectoare, în special cu privire la mesajele principale, cum ar fi, de exemplu, solicitarea asistenței medicale imediat după administrarea unică, utilizarea cu precauție la anumite grupuri de pacienți și faptul că adrenalina trebuie administrată intramuscular pentru a crește la maximum posibilitatea obținerii unui rezultat pozitiv în tratamentul anafilaxiei. Cu toate acestea, CHMP a considerat că sunt câteva puncte care necesită clarificări suplimentare.

Prin urmare, CHMP a recomandat unele modificări ale informațiilor referitoare la produs, pentru a reflecta incertitudinile privind suficiența sau insuficiența unei administrări unice în cazul oricărui episod dat și pentru a recomanda ca pacienților să li se prescrie două stilouri injectoare pe care să le poarte permanent la ei, să fie inclusă o recomandare pentru ca partenerii apropiați ai pacienților să fie instruiți în utilizarea AIA și să fie incluse informații privind lungimea acului. De asemenea, CHMP a recomandat prezentarea și aprobarea unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, inclusiv a materialelor educaționale, prin intermediul planurilor de management al riscurilor. Materialele educaționale includ, fără a se limita însă la acestea, un dispozitiv de instruire, un material de instrucțiuni audiovizual și o listă de verificare pentru medicii care prescriu medicamentul, cu scopul de a facilita discuția dintre medicul prescriptor și pacient și pentru a furniza suficiente informații privind modalitatea optimă de utilizare, administrare și păstrare a produsului.

În plus, CHMP a impus efectuarea unui studiu farmacocinetic/farmacodinamic pentru a înțelege influența diferiților factori asupra distribuției, expunerii și activității adrenalinei atunci când se administrează prin intermediul unui dispozitiv de autoinjectare și a încurajat posibilitatea de realizare a unui studiu pentru evaluarea eficacității măsurilor propuse pentru reducerea la minimum a riscurilor și

⁷ Brown J, Tuthill D, Alfaham M *et al*. (2013) A randomised maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices (Evaluare maternă randomizată a dispozitivelor de autoinjectare cu epinefrină). *Paediatr. Allergy Immunol.* 00: 1-5.

efectuarea unui studiu observațional pentru evaluarea utilizării și a incidenței situațiilor în care survin lipsa eficacității și eșecul utilizării dispozitivului.

CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru autoinjectoarele cu adrenalină rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs și a măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor menționate mai sus.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- CHMP a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE pentru autoinjectoarele cu adrenalină.
- CHMP a analizat toate datele clinice și non-clinice disponibile care prezintă informații referitoare la eliberarea intramusculară sau subcutanată a adrenalinei la administrarea acesteia prin intermediul unui autoinjector, analizând inclusiv cererile prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, rezultatele consultărilor cu profesioniștii din domeniul sănătății, cu experții și cu Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC).
- CHMP a considerat că eficacitatea adrenalinei în tratamentul anafilaxiei este bine susținut prin dovezi empirice și retrospective și că siguranța adrenalinei este, de asemenea, bine stabilită și că aceasta a demonstrat un profil de siguranță solid, în special în administrarea pe cale i.m.
- CHMP a considerat că modul preferat de administrare a adrenalinei într-o situație de urgență a fost stabilit ca fiind pe cale i.m., deși în cazurile grave poate fi indicată administrarea pe cale intravenoasă.
- CHMP a considerat că există mai mulți factori care pot să influențeze dacă adrenalina este eliberată în țesutul muscular sau subcutanat atunci când se utilizează un autoinjector cu adrenalină, cum ar fi lungimea acului, mecanismul de acțiune al dispozitivului, unghiul de poziționare pe piele, forța folosită pentru activarea dispozitivului și respectarea instrucțiunilor de către pacient/îngrijitor. S-a considerat că instruirea și educarea pacienților/îngrijitorilor și a personalului medical au o importanță majoră.
- CHMP a remarcat că ar fi benefic ca informațiile referitoare la produs în cazul diferitelor autoinjectoare să fie actualizate pentru a include atenționări și precauții privind incertitudinile dacă este sau nu suficientă o administrare unică în cazul unui episod dat și recomandarea ca pacienților să li se prescrie două stilouri injectoare pe care să le aibă asupra lor în orice moment, cu instruirea partenerilor apropiați ai pacienților și includerea informațiilor privind lungimea acului.
- CHMP a concluzionat că există necesitatea luării unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor, cum ar fi prezentarea și aprobarea materialelor educaționale prin intermediul planurilor de management al riscurilor. De asemenea, CHMP a concluzionat asupra necesității efectuării unui studiu farmacocinetic/farmacodinamic pentru a înțelege influența diferiților factori asupra distribuției, expunerii și activității adrenalinei atunci când se administrează printr-un dispozitiv de autoinjectare cu adrenalină.

În consecință, CHMP a concluzionat că raportul beneficiu-risc al autoinjectoarelor cu adrenalină rămâne favorabil sub rezerva condițiilor pentru autorizațiile de punere pe piață și ținând cont de modificările informațiilor referitoare la produs și de celelalte măsuri recomandate de reducere la minimum a riscurilor.

Prin urmare, în conformitate cu articolele 31 și 32 din Directiva 2001/83/CE, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru toate medicamentele menționate în anexa I și pentru care modificările punctelor relevante din rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt prezentate în anexa III.

Condițiile care afectează autorizațiile de punere pe piață sunt prevăzute în anexa IV.