

Priloga II

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili

Znanstveni zaključki

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Samoinjektorje so v 60-tih letih 20. stoletja s pomočjo vojaških raziskav izumili v Združenih državah Amerike (ZDA). Prvotno so se uporabljali za terensko injiciranje atropina, protistrupa za snovi v bioloških orožjih, ki delujejo na živčevje. Prve samoinjektorje adrenalina so razvili in na trg zdravil v ZDA uvedli pred približno 25 leti. Samoinjektorji adrenalina so indicirani za nujno zdravljenje hudih alergijskih reakcij (anafilaksije) na npr. pike ali ugrize insektov, hrano, zdravila in druge alergene ter idiopatske in s telesno vadbo izzvane anafilaksije.

Regulativna agencija za zdravila in medicinske pripomočke Združenega kraljestva (MHRA) je pregledala vse odobrene samoinjektorje adrenalina, da bi ocenila najučinkovitejše mesto injiciranja, jasnost navodil za uporabo in najprimernejšo dolžino igle v samoinjektorju za zagotavljanje intramuskularnega injiciranja adrenalina. Ključna ugotovitev pregleda je bila odsotnost trdnih dokazov, da pripomočki za injiciranje adrenalin dovajajo intramuskularno pri vseh bolnikih. Spremenljivost globine med kožo in mišico, spol, dolžina igle in mehanizem pripomočka so pomembni dejavniki, ki določajo, ali bo injiciranje intramuskularno ali subkutano. Zadevo so napotili na Odbor za zdravila za humano uporabo (CHMP), ki jo bo pregledal skladno s členom 31 Direktive 2001/83/ES.

Uporaba adrenalina za zdravljenje anafilaksije je uveljavljena kot priporočeno zdravljenje prve izbire. Učinkovitost adrenalina pri zdravljenju anafilaksije je dobro podprta z anekdotičnimi in retrospektivnimi dokazi. Varnost adrenalina je prav tako dobro uveljavljena, zelo dober varnostni profil pa so dokazali pri intramuskularnem injiciranju. Prednostni način uporabe v nujnih primerih je intramuskularen, čeprav se lahko v hudih primerih uporabi intravensko injiciranje. Objavljeni klinični podatki kažejo, da je hitrost absorpcije podaljšana, če se adrenalin daje subkutano.

Odbor CHMP je pretehtal vse razpoložljive neklinične in klinične dokaze o dovajanju adrenalina s samoinjektorji ter presodil, ali informacije o zdravilu vsebujejo jasna in podrobna navodila za pravilno uporabo. Prav tako je upošteval rezultate posvetov z zdravstvenimi delavci, strokovnjaki in Odborom za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

Na splošno velja, da je intramuskularna uporaba pri doseganju hitrega povišanja ravni adrenalina v plazmi, ki je najučinkovitejša za zdravljenje anafilaksije, boljša od subkutane uporabe. Vendar ni zadostnih dokazov, da je, celo v optimalnih okoliščinah s trenutno razpoložljivimi samoinjektorji, odobrenimi v EU, intramuskularno injiciranje adrenalina zagotovljeno vsem bolnikom, in da tudi, če se zdravilo daje intramuskularno ni nujno, da bo eno injiciranje zadostno. Če je enkratno intramuskularno injiciranje nezadostno, se priporoča še eno injiciranje.

Večina dokazov za prodiranje adrenalina v tkivo temelji na nekliničnih podatkih, ki vključujejo uporabo želatinskega modela ali prašičjega modela. Čeprav so s nekliničnimi modeli pokazali, da adrenalin prodre dlje od konice igle v večjem ali manjšem obsegu, je odbor CHMP menil, da je še vedno vprašljivo, ali lahko te modele primerjamo s človeškim tkivom.

Rezultati FK-študij (Simons 1998¹, 2001²) podpirajo priporočila za smernice (npr. Smernico za oživljanje Združenega kraljestva, {i>UK Resuscitation Guideline<i>}), ki navajajo, da je intramuskularno injiciranje prednostna pot uporabe pri zdravljenju anafilaksije, saj je hiter odziv pomemben pri zagotavljanju nesmrtnega izida.

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. januar 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 razpoložljivi klinični podatki so osredotočeni na dokazovanje globine med kožo in mišico (*skin-to-muscle depth*, STMD) pri odraslih ter otrocih, odbor CHMP pa je opazil neskladja med študijami, saj v nekaterih niso ugotovili nobene povezave med STMD in indeksom telesne mase (ITM) ali telesno maso (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), v drugih pa so odkrili povezavo (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Vendar velja soglasje, da je STMD pri mnogih bolnikih (odraslih in otrocih) večji od dolžine igel trenutno razpoložljivih samoinjektorjev adrenalina.

STMD je samo eden izmed dejavnikov, ki vpliva na to, ali adrenalin doseže mišično plast ali ne. Odbor CHMP se je strinjal, da lahko na injiciranje adrenalina v mišico ali podkožno tkivo ob uporabi samoinjektorja adrenalina vpliva več dejavnikov.

Drugi dejavnik je dolžina igle in Smernice odbora Združenega kraljestva za oživljanje navajajo, da je igla dolžine 25 mm optimalna za intramuskularno injiciranje, vendar je odbor CHMP opazil, da so te smernice napisane za uporabo v bolnišničnem okolju, kjer zdravstveni delavci adrenalin navadno injicirajo ročno z iglo ter injekcijsko brizgo in ne s samoinjektorjem.

Pri tem imajo vlogo tudi drugi dejavniki, kot so mehanizem delovanja (vzmeteni ali ne), način uporabe pripomočka (zamah in vbod ali namestitvev in pritisk), kot namestitve na kožo in sila, ki se uporabi za aktivacijo pripomočka. Odbor CHMP je ugotovil neskladja med študijami glede vloge, ki jo ima stisnjenje tkiva. Nekateri raziskovalci menijo, da je intramuskularno injiciranje mogoče kljub krajši dolžini igle od STMD, saj lahko fizikalna kompresija podkožnega tkiva s silo pripomočka pomaga pri kompenzaciji za prekratko iglo. Drugi raziskovalci pa menijo, da lahko kompresija vključuje predvsem mišico in ne podkožnega tkiva, zato kompresija ne kompenzira za prekratko iglo. Upoštevati je treba tudi pregrado s stegensko fascijo (fibrozno tkivo, ki obkroža mišico). Dokler te negotovosti ne bodo razrešene, je treba pridobiti več gotovih dokazov pri človeku glede hitrosti in obsega dovajanja adrenalina v krvni obtok po uporabi različnih samoinjektorjev adrenalina, na podlagi katerih bi bilo mogoče zanesljivo določiti mesto dovajanja.

Odbor CHMP je upošteval, da je doslednost bolnika/negovalca pri uporabi samoinjektojev prav tako zelo pomembna, kar so v svoji študiji ugotovili Brown J in sod (2015)⁷. Ker 15 % mater ni uspelo „sprožiti“ samoinjektorja, je treba izboljšati orodja za usposabljanje bolnikov in usposabljanje ponavljati v rednih presledkih. Odbor CHMP se je strinjal, da so ustrezno usposabljanje za bolnike/negovalce in zdravstvene delavce ter izčrpni izobraževalni materiali izjemno pomembni.

Odbor CHMP je ugotovil pomanjkanje kliničnih dokazov iz randomiziranih nadzorovanih preskušanj zaradi logističnih in etičnih težav pri izvajanju takih preskušanj v nujnih primerih, predvsem s kontrolno skupino s placebom. Vendar je odbor CHMP menil, da je mogoče upoštevati FK- in FD-študije pri zdravih prostovoljcih, ki predstavljajo širok razpon fenotipov, ali študije s slikanjem pri zdravih prostovoljcih, ki pomagajo razumeti vpliv različnih dejavnikov na razporeditev, izpostavljenost in aktivnost adrenalina, kadar se daje s samoinjektorjem 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. 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. Klinična dokumentacija

⁷ Brown J, Tuthill D, Alfaham M et al. (2013) A randomised maternal evaluation of epinephrine autoinjection devices. *Paediatr. Allergy Immunol*. 00:1-5.

Odbor CHMP se je posvetoval s strokovnjaki glede možnosti izvedbe študij s slikanjem ali FK-študij ali katerih koli drugih preskušanj ali preiskav in odborom PRAC glede morebitnih podatkovnih zbirk ali drugih podatkovnih virov, ki bi lahko vsebovali informacije o dejanski uporabi pripomočka.

Strokovnjaki so se soglasno strinjali, da bi bila FK-študija pri ljudeh koristna za pridobivanje informacij o optimalnih parametrih uporabe; ugotovili so tudi, da je mogoče v isti študiji zbirati tudi FD-podatke. Odbor PRAC ni ugotovil nobenih podatkovnih virov, ki bi omogočali uraden epidemiološki pristop pri ocenjevanju dejanske uporabe ali odpovedi samoinjektorjev adrenalina v EU.

Odbor CHMP je menil, da so informacije o zdravilih za različne samoinjektorje pretežno skladne, predvsem glede glavnih sporočil, kot so, naj bolnik po enem injiciranju takoj poišče zdravniško pomoč, previdna uporaba pri nekaterih skupinah bolnikov in nujnost intramuskularnega injiciranja adrenalina, da se čim bolj poveča možnost pozitivnega izida pri zdravljenju anafilaksije. Vendar je odbor CHMP menil, da nekaj točk zahteva dodatno pojasnitev.

Odbor CHMP je zato priporočil spremembe informacij o zdravilih, tako da bodo odražale nejasnosti, ali je enkratna uporaba zadostna za vse epizode, in svetovale, naj zdravnik bolnikom predpiše dva peresnika, ki ju morajo imeti vedno pri sebi, prav tako pa vključile priporočilo za najbližje pomočnike bolnika, naj se usposobijo v uporabi samoinjektorjev adrenalina, in informacije o dolžini igle. Odbor CHMP je priporočil tudi dodatne ukrepe za zmanjševanje tveganja, vključno z izobraževalnimi gradivi, ki jih je treba predložiti in odobriti prek načrtov obvladovanja tveganja. Izobraževalna gradiva med drugim vključujejo pripomoček za usposabljanje, avdiovizualno gradivo in kontrolne seznime za predpisovalce, ki omogočajo posvet med predpisovalcem ter bolnikom in vsebujejo dovolj informacij za optimalni način uporabe, injiciranja in shranjevanja zdravila.

Poleg tega je odbor CHMP zahteval izvedbo FK-/FD-študije, s katero bi pojasnili vpliv različnih dejavnikov na porazdelitev, izpostavljenost in aktivnost adrenalina, kadar se daje s samoinjektorjem, in spodbudil možnost študije za ocenjevanje učinkovitosti predlaganih ukrepov za zmanjševanje tveganja ter opazovalne študije za ocenjevanje uporabe in primere pomanjkljive učinkovitosti in odpovedi pripomočka.

Odbor CHMP je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi samoinjektorjev adrenalina še naprej ugodno, če se bodo uvedle dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in vključili zgornji ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za samoinjektorje adrenalina;
- odbor CHMP je pretehtal vse razpoložljive neklinične in klinične podatke o intramuskularnem in subkutanem injiciranju adrenalina s samoinjektorji adrenalina, vključno z vlogami imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom ter posveti z zdravstvenimi delavci, strokovnjaki in Odborom za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC);
- odbor CHMP je menil, da je učinkovitost adrenalina pri zdravljenju anafilaksije dobro podprta z anekdotičnimi in retrospektivnimi dokazi ter da je varnost adrenalina prav tako dobro podprta. Zelo dober varnostni profil so ugotovili predvsem pri intramuskularni uporabi;
- odbor CHMP je menil, da je prednostni način uporabe adrenalina v nujnih primerih intramuskularen, čeprav se lahko v hudih primerih uporabi intravensko injiciranje;

- odbor CHMP je menil, da je prisotnih več faktorjev, ki lahko vplivajo na to, ali se ob uporabi samoinjektorja adrenalin dovaja v mišico ali podkožno tkivo, kot so dolžina igle, mehanizem delovanja pripomočka, kot namestitve na koži, sila pri aktivaciji pripomočka in bolnikova/negovalčeva doslednost. Ključnega pomena sta usposabljanje in izobraževanje bolnikov/negovalcev in zdravstvenih delavcev;
- odbor CHMP je ugotovil, da bi bilo v informacije o zdravilu za različne samoinjektorje koristno vključiti opozorila in previdnostne ukrepe glede nejasnosti, ali je enkratna uporaba zadostna za vse epizode, in svetoval, naj zdravnik bolnikom predpiše dva peresnika, ki ju morajo imeti vedno pri sebi, prav tako pa bi bilo koristno vključiti priporočilo za usposabljanje najbližjih pomočnikov bolnikov in informacije o dolžini igle;
- odbor CHMP je sklenil, da obstaja potreba za dodatne ukrepe za zmanjševanje tveganja, kot so izobraževalna gradiva, ki jih je treba predložiti in odobriti prek načrtov obvladovanja tveganja; odbor CHMP je prav tako sklenil, da je treba izvesti FK-/FD-študijo, s katero bi lahko pojasnili vpliv različnih dejavnikov na porazdelitev, izpostavljenost in aktivnost adrenalina, kadar se uporablja s samoinjektorjem adrenalina.

Odbor CHMP je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi samoinjektorjev adrenalina še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo pogoji dovoljenj za promet z zdravili ter spremembe informacij o zdravilu in drugi priporočeni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

Zato je skladno s členoma 31 in 32 Direktive 2001/83/ES priporočil spremembo pogojev dovoljenj za promet z vsemi zdravili, ki so navedena v Prilogi I, skladno s spremembami ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III.

Pogoji dovoljenja za promet z zdravilom, so navedeni v Prilogi IV.