

## **Anexo II**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización**

## Conclusiones científicas

### Resumen general de la evaluación científica

Los autoinyectores se inventaron en la década de 1960 en el ámbito de la investigación militar, en los Estados Unidos de América (EE. UU.). En su origen se utilizaban para la administración sobre el terreno de atropina, un antídoto del gas nervioso usado como arma biológica. Los primeros autoinyectores de adrenalina se desarrollaron e introdujeron en el mercado de los productos sanitarios unos 25 años más tarde, también en EE. UU. Los autoinyectores de adrenalina se utilizan para el tratamiento de urgencia en caso de reacciones alérgicas graves (anafilaxia) como consecuencia, por ejemplo, de picaduras de insectos, alimentos, fármacos u otros alérgenos, así como en la anafilaxia idiopática o inducida por el ejercicio.

La agencia británica de medicamentos y productos sanitarios (MHRA) emprendió un proceso de revisión de todos los autoinyectores de adrenalina autorizados, a fin de evaluar el lugar de inyección más eficaz, la claridad de las instrucciones de uso y la longitud más adecuada de la aguja para garantizar una administración intramuscular (IM) del medicamento. Una observación clave de la revisión fue la ausencia de pruebas sólidas de que los dispositivos administren la adrenalina por vía intramuscular en todos los pacientes. Las diferencias de la profundidad de la piel al músculo (PPM), el sexo del paciente, la longitud de la aguja y el propio mecanismo del dispositivo son factores importantes para determinar si la vía de administración es IM o SC. En consecuencia, se remitió el asunto al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) para una revisión conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE.

La administración de adrenalina en la anafilaxia se recomienda como tratamiento de primera línea. La eficacia de la adrenalina en el tratamiento de la anafilaxia está ampliamente respaldada por pruebas tanto anecdoticas como retrospectivas. La seguridad de la adrenalina también está bien consolidada y se ha demostrado un perfil de seguridad especialmente favorable con la administración IM. Se ha comprobado que la mejor vía de administración en una situación de urgencia es la IM, aunque la intravenosa podría estar indicada en casos graves. Los datos clínicos publicados indican que la tasa de absorción se prolonga cuando la adrenalina se administra por vía SC.

El CHMP ha tenido en cuenta todas las pruebas clínicas y no clínicas disponibles sobre la administración de adrenalina con autoinyectores y evaluado si la información sobre el producto contiene instrucciones claras y detalladas para un uso adecuado. El CHMP consideró también los resultados de las consultas a profesionales sanitarios y expertos, así como al Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC).

Se acepta mayoritariamente que la administración IM es mejor que la SC para conseguir la tasa de aumento y los niveles plasmáticos de adrenalina más eficaces para tratar la anafilaxia. Sin embargo, no hay pruebas suficientes de que, incluso en las mejores condiciones, la administración IM de adrenalina con los autoinyectores actualmente disponibles autorizados en la UE consiga en todos los pacientes una exposición al fármaco suficiente con una sola inyección. Si la exposición es insuficiente con una sola inyección IM, se recomienda administrar una segunda inyección.

La mayor parte de las pruebas de penetración de adrenalina en los tejidos se fundamentan en datos no clínicos obtenidos con un modelo de gelatina o un modelo porcino. Aunque estos modelos no clínicos han demostrado que la adrenalina se proyecta más allá de la punta de la aguja en mayor o menor grado, el CHMP consideró que sigue siendo cuestionable que tales modelos sean representativos de los tejidos humanos.

Los resultados de los estudios de FC (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) respaldan las directrices (p. ej., las directrices de reanimación del Reino Unido) que recomiendan la inyección IM como vía de administración preferida para el tratamiento de la anafilaxia, ya que es necesaria una respuesta rápida para evitar la muerte del paciente.

Los principales datos clínicos hacen hincapié en mostrar la PPM en adultos y niños, y el CHMP señaló la falta de uniformidad entre los estudios, ya que algunos no encuentran una correlación entre la PPM y el índice de masa corporal (IMC) o el peso (Song, 2005<sup>3</sup>; Stecher, 2009<sup>4</sup>) mientras otros sí la encuentran (Bhalla, 2013<sup>5</sup>; Bewick, 2013)<sup>6</sup>).

Sin embargo, existe acuerdo en que, en muchos pacientes, tanto adultos como niños, la PPM es en general mayor que la longitud de las agujas de los autoinyectores de adrenalina disponibles actualmente.

La PPM es solo uno de los factores que determinan si la adrenalina llega o no a la capa muscular. El CHMP consideró que existen muchos otros factores que afectan al hecho de que la adrenalina se deposite en el músculo o en el tejido subcutáneo cuando se utiliza un autoinyector.

La longitud de la aguja es otro factor, y las directrices de reanimación del Reino Unido recomiendan la aguja de 25 mm como óptima para la inyección intramuscular; sin embargo, el CHMP señaló que estas directrices se redactaron para uso en un entorno hospitalario, donde los profesionales sanitarios generalmente inyectan la adrenalina usando una jeringa y una aguja manuales, no un autoinyector.

Otros factores, como el mecanismo de acción (resorte cargado o no) y la forma de administración (girar e inyectar o colocar y presionar) del dispositivo, el ángulo de colocación sobre la piel y la fuerza utilizada para activar el dispositivo, son también importantes. El CHMP señaló la falta de coherencia entre los estudios respecto a la importancia de la compresión del tejido. Algunos investigadores creen que, incluso si la longitud de la aguja es menor que la PPM, aún es posible la inyección IM, ya que la compresión física del tejido subcutáneo por la fuerza del dispositivo puede ayudar a compensar una aguja más corta. Por otro lado, algunos investigadores opinan que la compresión puede afectar más al músculo que al tejido subcutáneo y, por tanto, la menor longitud de la aguja no se compensa con la compresión. También debe tenerse en cuenta la barrera de la fascia lata (el tejido fibroso que rodea al músculo). Aunque estas dudas puedan resolverse, se necesitan pruebas definitivas en seres humanos sobre la velocidad y el grado de liberación de adrenalina a la circulación tras el uso de distintos autoinyectores, de las cuales pueda inferirse el mejor lugar de administración.

El CHMP reconoció que también es muy importante el cumplimiento terapéutico del paciente/cuidador con el uso de autoinyectores, tal como pone de manifiesto el estudio de Brown J et al (2015)<sup>7</sup>. El hecho de que el 15 % de las madres sean incapaces de utilizar correctamente el autoinyector demuestra que es necesario mejorar la formación del paciente y que dicha formación debe repetirse a intervalos regulares. El CHMP estuvo de acuerdo en que son de vital importancia la formación

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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

<sup>4</sup> Dawn Stecher, Blake Bulloch, Justin Sales, Carrie Schaefer and Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? *Pediatrics*. 2009, 124(1):p65-70

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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

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

adecuada de los pacientes/cuidadores y los profesionales sanitarios y la existencia de materiales formativos detallados.

El CHMP señaló la falta de pruebas clínicas procedentes de ensayos aleatorizados y controlados, debido a los problemas logísticos y éticos que plantean estos ensayos en situaciones de urgencia, especialmente, en caso de control con placebo. Sin embargo, el CHMP opina que sería interesante realizar estudios de FC y FD en voluntarios sanos que representen un amplio abanico de fenotipos o estudios de imagen en voluntarios sanos para analizar la influencia de distintos factores sobre la distribución, exposición y actividad de la adrenalina cuando se administra mediante un dispositivo autoinyector.

El CHMP consultó a los expertos sobre la posibilidad de llevar a cabo estudios de imagen o de FC, o cualquier otro tipo de ensayos o pruebas, y también preguntó al PRAC sobre posibles bases de datos u otras fuentes de datos que pudieran contener información sobre el uso real del dispositivo.

Los expertos consultados estuvieron unánimemente de acuerdo en que los estudios de FC con seres humanos serían útiles para conseguir información sobre los parámetros de administración óptimos; el grupo también señaló la posibilidad de recopilar datos de FD en el mismo estudio. El PRAC consideró que no se habían identificado fuentes de datos que permitieran un abordaje epidemiológico formal para evaluar el uso real o los fallos de dispositivo de los autoinyectores de adrenalina en la UE.

El CHMP señaló que, por lo general, hay bastante coherencia en la información sobre el producto de los distintos autoinyectores, sobre todo, respecto a los mensajes principales, como solicitar asistencia médica urgente inmediatamente después de una administración, utilizar con precaución en determinadas poblaciones de pacientes y administrar la adrenalina por vía IM para maximizar las posibilidades un resultado positivo en el tratamiento de la anafilaxia. Sin embargo, el CHMP consideró que algunos aspectos debían aclararse más.

El CHMP, por tanto, recomendó modificar la información sobre el producto para reflejar las dudas respecto a que una sola administración fuera suficiente en cualquier episodio y aconsejar que se prescriba a los pacientes dos autoinyectores, que deben llevar consigo en todo momento, incluir una recomendación de que las personas próximas a los pacientes estén entrenadas en el uso del autoinyector de adrenalina e incluir información sobre la longitud de la aguja. El CHMP también recomendó otras medidas de minimización del riesgo, incluidos materiales formativos, que deben presentarse y aprobarse mediante planes de gestión del riesgo. Los materiales formativos incluirán, entre otras cosas, un dispositivo para entrenamiento, material audiovisual con instrucciones y una lista de comprobación para los médicos que facilite el debate con los pacientes y aporte información suficiente sobre la mejor forma de usar, administrar y conservar el producto.

Además, el CHMP impuso la realización de un estudio de FC/FD que ayude a comprender la influencia de distintos factores sobre la distribución, exposición y actividad de la adrenalina cuando se administra mediante un dispositivo autoinyector, y recomendó encarecidamente llevar a cabo un estudio para evaluar la eficacia de las medidas de minimización del riesgo y realizar un estudio observacional para evaluar el uso y la incidencia de la falta de eficacia y los fallos del dispositivo.

El CHMP concluyó que la relación beneficio/riesgo de los autoinyectores de adrenalina continúa siendo positiva, sujeta a las modificaciones realizadas en la información sobre el producto y a la aplicación de las medidas adicionales de minimización del riesgo arriba mencionadas.

## **Motivos para el dictamen del CHMP**

Considerando que:

- El CHMP ha seguido el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los autoinyectores de adrenalina.
- El CHMP ha evaluado todos los datos clínicos y no clínicos disponibles respecto a si la adrenalina aplicada mediante un autoinyector se administra de forma IM o SC, incluidas las solicitudes de los titulares de las autorizaciones de comercialización y las consultas a los profesionales sanitarios y a los expertos del PRAC.
- El CHMP ha considerado que la eficacia de la adrenalina en el tratamiento de la anafilaxia está ampliamente respaldada por pruebas tanto anecdoticas como retrospectivas, que la seguridad de la adrenalina también está bien asentada y el fármaco ha demostrado un perfil de seguridad especialmente favorable con la administración IM.
- El CHMP ha considerado que la mejor vía de administración de adrenalina en una situación de urgencia es la IM, aunque la intravenosa podría estar indicada en casos graves.
- El CHMP ha tenido en cuenta que existen muchos otros factores que afectan al hecho de que la adrenalina se deposite en el músculo o en el tejido subcutáneo cuando se utiliza un autoinyector, como la longitud de la aguja, el mecanismo de acción del dispositivo, el ángulo de aplicación sobre la piel, la fuerza utilizada para activar el dispositivo y el cumplimiento terapéutico del paciente/cuidador. Es de vital importancia la formación y entrenamiento adecuados de los pacientes/cuidadores y los profesionales sanitarios.
- El CHMP señaló que la información sobre el producto para los distintos autoinyectores debería actualizarse para incluir advertencias y precauciones en relación con las dudas de que una sola administración sea suficiente en cualquier episodio y aconsejar que se prescriba a los pacientes dos autoinyectores, que deben llevar consigo en todo momento, recomendar que las personas próximas a los pacientes estén entrenadas en el uso del autoinyector de adrenalina e incluir información sobre la longitud de la aguja.
- El CHMP llegó a la conclusión de que eran necesarias otras medidas de minimización del riesgo, como materiales formativos que deben presentarse y aprobarse mediante planes de gestión del riesgo. El CHMP también llegó a la conclusión de que era necesario realizar un estudio de FC/FD para comprender la influencia de distintos factores sobre la distribución, exposición y actividad de la adrenalina cuando se administra mediante un dispositivo autoinyector.

El CHMP concluyó que la relación beneficio/riesgo de los autoinyectores de adrenalina continúa siendo favorable, sujeta a las condiciones de las autorizaciones de comercialización y teniendo en cuenta las modificaciones realizadas en la ficha técnica del producto y otras medidas de minimización del riesgo recomendadas.

Por lo tanto, el CHMP, conforme a los artículos 31 y 32 de la Directiva 2001/83/CE, recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización para los medicamentos referidos en el Anexo I, cuyas modificaciones de las secciones relevantes del resumen de las características del producto y del prospecto se incluyen en el Anexo III.

Las condiciones que afectan a las autorizaciones de comercialización se reseñan en el Anexo IV.