

Allegato II

Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Sintesi generale della valutazione scientifica

Gli autoiniettori sono stati inventati negli anni '60 a seguito di una ricerca militare condotta negli Stati Uniti d'America (USA). Sono stati usati, in origine, per la somministrazione di atropina, l'antidoto agli agenti nervini contenuti nelle armi biologiche. I primi autoiniettori di adrenalina sono stati sviluppati e introdotti nel mercato dei dispositivi medici all'incirca 25 anni fa negli USA. Gli autoiniettori di adrenalina sono indicati nel trattamento d'emergenza di reazioni allergiche severe (anafilassi) ad esempio a punture o morsi di insetti, alimenti, farmaci e altri allergeni nonché dell'anafilassi idiopatica o indotta dall'esercizio fisico.

L'Agenzia di regolamentazione dei medicinali e dei prodotti sanitari del Regno Unito (MHRA) ha intrapreso un riesame di tutti gli autoiniettori di adrenalina autorizzati al fine di valutare il punto più efficace dove praticare l'iniezione, la chiarezza delle istruzioni d'uso nonché la lunghezza dell'ago più adatta agli autoiniettori per garantire il rilascio intramuscolare dell'iniezione di adrenalina.

Un'importante conclusione del riesame è stata che non esistono prove solide che i dispositivi di somministrazione rilascino l'adrenalina nel muscolo in tutti i pazienti. La variabilità della profondità dello strato cutaneo fino al muscolo, il sesso, la lunghezza dell'ago e il meccanismo stesso del dispositivo sono tutti fattori che determinano se la via di rilascio sia intramuscolare o sottocutanea. La questione è stata quindi deferita al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ai fini di un riesame ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE.

L'uso dell'adrenalina per il trattamento dell'anafilassi è consolidato come trattamento di primo soccorso raccomandato. L'efficacia dell'adrenalina nel trattamento dell'anafilassi è supportata da riscontri empirici e retrospettivi. Anche la sicurezza dell'adrenalina è accertata ed è stato dimostrato un profilo di sicurezza particolarmente forte in caso di somministrazione intramuscolare. La via di somministrazione preferibile in una situazione d'emergenza è la somministrazione intramuscolare, sebbene la somministrazione endovenosa possa essere indicata in casi gravi. I dati clinici pubblicati indicano che il tasso di assorbimento è prolungato se l'adrenalina è rilasciata per via sottocutanea.

Il CHMP ha valutato tutte le prove non cliniche e cliniche disponibili sul rilascio dell'adrenalina mediante autoiniettori di adrenalina e in merito al fatto se le informazioni sul prodotto contengano istruzioni chiare e dettagliate per un uso appropriato. Il CHMP ha valutato altresì i risultati delle consultazioni con i professionisti in ambito sanitario, gli esperti e il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

È ampiamente accettato che il rilascio per via intramuscolare è superiore al rilascio sottocutaneo in termini di raggiungimento del tasso di aumento e dei livelli di adrenalina nel plasma più efficaci ai fini del trattamento dell'anafilassi. Tuttavia, vi sono prove insufficienti per assicurare, anche in condizioni ottimali, il rilascio di adrenalina a tutti i pazienti attraverso gli autoiniettori attualmente disponibili autorizzati nell'UE e garantire che, anche quando il farmaco è rilasciato per via intramuscolare, l'esposizione ad un'unica iniezione sarà sufficiente. Se il rilascio per via intramuscolare è insufficiente con un'unica iniezione, si raccomanda la somministrazione di una seconda iniezione.

La maggior parte delle prove concernenti la penetrazione dell'adrenalina nel tessuto si fonda su dati non clinici che utilizzano un modello di gelatina o un modello suino. Mentre questi modelli non clinici hanno dimostrato che l'adrenalina si diffonde oltre la punta dell'ago in misura maggiore o minore, il CHMP era del parere che la rappresentatività del tessuto umano di questi modelli resta dubbia.

I risultati tratti da studi di farmacocinetica (Simons, 1998¹, 2001²) sostengono la raccomandazione delle linee guida (ad esempio linee guida per la rianimazione del Regno Unito) secondo cui un'iniezione intramuscolare è la via di somministrazione preferibile nel trattamento dell'anafilassi dato che una risposta rapida è importante per assicurare un esito non fatale.

I principali dati clinici disponibili puntano alla profondità dello strato cutaneo fino al muscolo negli adulti e nei bambini e il CHMP ha osservato che vi è incoerenza fra gli studi, dato che alcuni concludono che non esiste alcuna correlazione fra la profondità dello strato cutaneo fino al muscolo e l'indice di massa corporea (BMI) o il peso (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), mentre altri concludono a favore di una correlazione (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Tuttavia, vi è accordo sul fatto che in generale la profondità dello strato cutaneo fino al muscolo in numerosi pazienti, sia adulti che bambini, è maggiore della lunghezza degli aghi degli autoiniettori di adrenalina attualmente disponibili.

La profondità dello strato cutaneo fino al muscolo è soltanto uno dei fattori che incidono sul fatto se l'adrenalina raggiunge o meno lo strato muscolare. Il CHMP ha concordato che vi sono numerosi fattori che possono incidere sul fatto se l'adrenalina è rilasciata nel muscolo o nel tessuto sottocutaneo quando viene usato un autoiniettore di adrenalina.

La lunghezza dell'ago è un altro fattore e le linee guida del consiglio per la rianimazione del Regno Unito suggeriscono che un ago di 25 mm è ottimale per l'iniezione intramuscolare; tuttavia, il CHMP ha osservato che tali linee guida sono destinate all'uso in ambiente ospedaliero dove in genere saranno gli operatori sanitari ad iniettare l'adrenalina usando un ago manuale e una siringa, non un autoiniettore.

Anche altri fattori, quali il meccanismo di azione (caricato a molla o meno) e il metodo di somministrazione (ruotare e iniettare oppure posizionare e premere) del dispositivo, l'angolo di posizionamento sulla cute e la forza esercitata per attivare il dispositivo, svolgono un proprio ruolo. Il CHMP ha notato l'incoerenza fra gli studi per quanto riguarda il ruolo svolto dalla compressione del tessuto. Alcuni studiosi sono del parere che anche quando la lunghezza dell'ago è inferiore rispetto alla profondità dello strato cutaneo fino al muscolo, l'iniezione intramuscolare è sempre possibile dato che la compressione fisica del tessuto sottocutaneo provocata dalla forza del dispositivo può contribuire a superare la lunghezza insufficiente dell'ago. D'altro canto, altri studiosi sono del parere che la compressione può interessare preferibilmente il muscolo piuttosto che il tessuto sottocutaneo e pertanto l'insufficienza dell'ago non è risolta dalla compressione. Anche lo spessore della fascia lata – il tessuto fibroso che circonda il muscolo – deve essere preso in considerazione. Perché queste incertezze possano essere fugate, sono necessarie ulteriori prove convincenti negli esseri umani sulla velocità e sulla portata del rilascio di adrenalina nella circolazione a seguito dell'uso di diversi autoiniettori di adrenalina, dalle quali si possa dedurre il punto di rilascio.

Il CHMP ha riconosciuto che anche l'osservanza da parte del paziente/dell'assistente dell'uso degli autoiniettori è molto importante, come dimostrato dallo studio di Brown J et al (2015)⁷. Il fatto che il

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*. January 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

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. Clinical Communication

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

15% delle madri non fosse in grado di attivare gli autoiniettori con successo dimostra che gli strumenti di formazione dei pazienti devono essere migliorati e che la formazione deve essere ripetuta a intervalli regolari. Il CHMP ha concordato che un'adeguata formazione di pazienti/assistenti e operatori sanitari e materiali didattici di portata generale sono della massima importanza.

Il CHMP ha osservato la mancanza di prove cliniche provenienti da sperimentazioni randomizzate controllate, a causa di problemi logistici ed etici riguardanti la conduzione di tali sperimentazioni in situazioni d'emergenza, in particolare con controllo con placebo. Tuttavia, il CHMP era del parere che potrebbero essere presi in considerazione studi di farmacocinetica e farmacodinamica in volontari sani che rappresentano l'ampia gamma di fenotipi, o studi di imaging in volontari sani per comprendere l'influenza di diversi fattori sulla distribuzione, sull'esposizione e sull'attività dell'adrenalina quando viene somministrata attraverso un dispositivo autoiniettore di adrenalina.

Il CHMP ha chiesto il parere di esperti sulla fattibilità di condurre studi di imaging o di farmacocinetica o altre sperimentazioni o test che potrebbero essere realizzati nonché il parere del PRAC su potenziali banche dati o altre fonti di dati che potrebbero contenere informazioni sull'effettivo utilizzo del dispositivo.

Gli esperti consultati hanno concordato all'unanimità che uno studio di farmacocinetica nell'uomo sarebbe utile per acquisire informazioni sui parametri ottimali di somministrazione; il gruppo ha anche osservato la possibilità di raccogliere dati di farmacodinamica nello stesso studio. Il PRAC ha considerato che non sono state individuate fonti di dati che permettano un approccio epidemiologico formale per valutare l'utilizzo effettivo o il mancato funzionamento degli autoiniettori di adrenalina nell'UE.

Il CHMP ha osservato che in generale vi è un ampio grado di coerenza fra le informazioni sul prodotto relative ai vari autoiniettori, in particolare per quanto riguarda i principali messaggi, fra cui la necessità di cercare assistenza medica d'emergenza subito dopo una singola somministrazione, di impiegare il prodotto con cautela in alcune popolazioni di pazienti e di somministrare l'adrenalina per via intramuscolare al fine di massimizzare la possibilità di un esito positivo nel trattamento dell'anafilassi. Tuttavia, il CHMP ha considerato che alcuni punti meritano ulteriori chiarimenti.

Il CHMP ha pertanto raccomandato modifiche alle informazioni sul prodotto, al fine di riflettere le incertezze in merito al fatto se un'unica somministrazione sia sufficiente per un dato episodio e consigliare che ai pazienti siano prescritti due iniettori da portare con sé in ogni momento, includere una raccomandazione per formare le persone vicine ai pazienti all'uso dell'autoiniettore di adrenalina e includere informazioni sulla lunghezza dell'ago. Il CHMP ha inoltre raccomandato ulteriori attività di minimizzazione del rischio, compreso materiale didattico, da presentare e concordare attraverso piani di gestione del rischio. Il materiale didattico include, fra l'altro, un dispositivo di formazione, materiale informativo audiovisivo e un elenco di controllo per i prescrittori inteso a facilitare la discussione fra il prescrittore e il paziente e a fornire informazioni sufficienti sulle modalità ottimali d'uso, somministrazione e conservazione del prodotto.

Inoltre, il CHMP ha imposto uno studio di farmacocinetica/farmacodinamica per capire l'influenza di diversi fattori sulla distribuzione, sull'esposizione e sull'attività dell'adrenalina quando è somministrata attraverso un dispositivo autoiniettore di adrenalina e ha incoraggiato la possibilità che uno studio valuti l'efficacia delle attività di minimizzazione del rischio proposte nonché la realizzazione di uno studio di osservazione per valutare l'uso e l'incidenza della mancanza di efficacia e il mancato funzionamento del dispositivo.

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici degli autoiniettori di adrenalina rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e le attività di minimizzazione del rischio summenzionate.

Motivi del parere del CHMP

Considerato che

- il CHMP ha valutato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per gli autoiniettori di adrenalina,
- il CHMP ha valutato tutti i dati non clinici e clinici disponibili per informare se l'adrenalina somministrata attraverso un autoiniettore è rilasciata per via intramuscolare o sottocutanea, comprese le presentazioni da parte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le consultazioni con gli operatori sanitari, gli esperti e il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC),
- il CHMP ha valutato che l'efficacia dell'adrenalina nel trattamento dell'anafilassi è confermata da riscontri empirici e retrospettivi e che anche la sicurezza dell'adrenalina è accertata ed è stato dimostrato un profilo di sicurezza forte, in particolare in caso di somministrazione intramuscolare,
- il CHMP ha considerato che la via di somministrazione preferibile in una situazione d'emergenza è la somministrazione intramuscolare, sebbene la somministrazione endovenosa possa essere indicata in casi gravi,
- il CHMP ha considerato che vi sono numerosi fattori che possono incidere sul fatto se l'adrenalina è rilasciata nel muscolo o nel tessuto sottocutaneo quando viene usato un autoiniettore di adrenalina, fra cui la lunghezza dell'ago, il meccanismo di azione del dispositivo, l'angolo di posizionamento sulla cute, la forza esercitata per attivare il dispositivo e l'osservanza da parte del paziente/assistente. La formazione e l'istruzione di pazienti/assistenti e operatori sanitari è stata considerata della massima importanza,
- il CHMP ha osservato che le informazioni sul prodotto relative ai vari autoiniettori trarrebbero vantaggio da un aggiornamento per includere avvertenze e precauzioni sulle incertezze in merito al fatto se un'unica somministrazione sia sufficiente per un dato episodio e consigliare che ai pazienti siano prescritti due iniettori da portare con sé in ogni momento, la formazione delle persone vicine ai pazienti e l'inclusione di informazioni sulla lunghezza dell'ago,
- il CHMP ha concluso che sono necessarie ulteriori attività di minimizzazione del rischio, fra cui materiale didattico da presentare e concordare attraverso piani di gestione del rischio. Il CHMP ha altresì concluso sulla necessità di realizzare uno studio di farmacocinetica/farmacodinamica per capire l'influenza di diversi fattori sulla distribuzione, sull'esposizione e sull'attività dell'adrenalina quando è somministrata attraverso un dispositivo autoiniettore di adrenalina.

Il CHMP ha concluso che il rapporto rischi/benefici degli autoiniettori di adrenalina rimane favorevole, fatte salve le condizioni per le autorizzazioni all'immissione in commercio e le modifiche alle informazioni sul prodotto e altre attività di minimizzazione del rischio raccomandate.

Pertanto, in conformità degli articoli 31 e 32 della direttiva 2001/83/CE, il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di tutti i prodotti medicinali di cui all'allegato I, per i quali si riportano nell'allegato III le modifiche ai relativi paragrafi del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

Le condizioni che incidono sulle autorizzazioni all'immissione in commercio figurano nell'allegato IV.