

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica

Os autoinjetores foram inventados na década de 60 na sequência de investigação militar realizada nos Estados Unidos da América (EUA). Originalmente, eram utilizados para a administração, no campo, da atropina, o antídoto dos agentes neurotóxicos empregues nas armas biológicas. Os primeiros autoinjetores de adrenalina (AIA) foram desenvolvidos e introduzidos no mercado médico há cerca de 25 anos nos EUA. Os autoinjetores de adrenalina estão indicados no tratamento de urgência de reações alérgicas graves (anafilaxia) a, por exemplo, mordedelas ou picadas de insetos, alimentos, fármacos e outros alérgenos, bem como na anafilaxia idiopática ou induzida por exercício.

A agência reguladora dos medicamentos do Reino Unido (MHRA) procedeu a uma revisão de todos os autoinjetores de adrenalina autorizados, com o propósito de avaliar o local de injeção mais eficaz, a clareza das instruções de utilização e, ainda, o comprimento mais adequado da agulha do autoinjeter, de modo a garantir uma administração intramuscular (IM) da injeção de adrenalina. Uma das principais conclusões da revisão foi que não existem evidências sólidas de que os dispositivos de administração administrem adrenalina por via intramuscular em todos os doentes. A variabilidade em termos de profundidade pele-músculo (PPM), sexo, comprimento da agulha e o próprio mecanismo do dispositivo autoinjeter são fatores importantes que determinam se a via de administração é IM ou SC. Por conseguinte, a questão foi remetida para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) para uma revisão nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE.

A utilização da adrenalina no tratamento da anafilaxia encontra-se estabelecida como tratamento recomendado de primeira linha. A eficácia da adrenalina no tratamento da anafilaxia está devidamente fundamentada por evidências episódicas e retrospectivas. A segurança da adrenalina está igualmente bem estabelecida e demonstrou possuir um perfil de segurança particularmente forte com a administração intramuscular (IM). A via de administração preferencial numa situação de urgência foi estabelecida como sendo IM, embora a administração intravenosa possa ser indicada em casos graves. Dados clínicos publicados indicam que a taxa de absorção é prolongada se a adrenalina for administrada por via subcutânea (SC).

O CHMP teve em linha de conta a totalidade das evidências não clínicas e clínicas relativas à administração de adrenalina por autoinjetores de adrenalina e se a informação do medicamento contém instruções claras e detalhadas para uma utilização adequada. O CHMP teve também em linha de conta os resultados das consultas com profissionais de saúde, peritos e o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC).

É amplamente aceite que a administração IM é superior à administração SC na obtenção da taxa de aumento e níveis plasmáticos de adrenalina que são mais eficazes no tratamento da anafilaxia. Contudo, são insuficientes as evidências para garantir que, mesmo em circunstâncias ideais, a administração IM de adrenalina a todos os doentes com os autoinjetores atualmente disponíveis autorizados na UE e, mesmo que o medicamento seja administrado por via IM, a exposição a partir de uma única injeção seja suficiente. Se a administração IM for insuficiente com uma injeção, é recomendada a administração de uma segunda injeção.

A maioria das evidências para a penetração da adrenalina no tecido tem por base dados não clínicos que utilizam um modelo de gelatina ou um modelo porcino. Embora estes modelos não clínicos tenham demonstrado que a adrenalina é projetada para além da ponta da agulha em maior ou menor grau, o CHMP considerou que persiste a dúvida sobre até que ponto estes modelos são representativos do tecido humano.

Os resultados dos estudos farmacocinéticos (Simons, 1998¹, 2001²) fundamentam a recomendação das diretrizes (por exemplo, Diretriz relativa à reanimação no RU) de que uma injeção intramuscular é a via de administração preferencial no tratamento da anafilaxia, tendo em conta a importância de uma resposta rápida para garantir um resultado não fatal.

Os principais dados clínicos disponíveis centram-se em demonstrar a profundidade pele-músculo (PPM) em adultos e crianças e o CHMP observou a existência de inconsistências entre os diversos estudos, não se tendo detetado em alguns qualquer correlação entre a PPM e o Índice de Massa Corporal (IMC) ou peso (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴) e tendo sido detetada uma correlação noutros (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Contudo, existe um consenso de que, em geral, a PPM é superior ao comprimento das agulhas dos autoinjetores de adrenalina atualmente disponíveis em muitos doentes, tanto adultos como crianças.

A PPM é um dos fatores que influenciam a possibilidade de a adrenalina atingir ou não a camada muscular. O CHMP concordou que existem vários fatores que podem afetar a injeção intramuscular ou subcutânea quando se utiliza um autoinjecedor de adrenalina.

O comprimento da agulha é desses fatores e as Diretrizes do Conselho de Ressuscitação do RU relativas à reanimação sugerem que uma agulha de 25 mm é ideal para a injeção intramuscular; contudo, o CHMP observou que estas diretrizes foram redigidas para uso num ambiente hospitalar, onde serão, geralmente, os profissionais de saúde a injetar a adrenalina utilizando uma agulha e seringa manuais, não um autoinjecedor.

Outros fatores, como o mecanismo de ação do dispositivo (com ou sem mola) e o método de administração (oscilar e enfiar ou colocar e pressionar) do dispositivo, o ângulo de colocação na pele e a força empregue para ativar o dispositivo, também têm influência. O CHMP observou a existência de inconsistências entre os estudos relativamente ao papel desempenhado pela compressão do tecido. Alguns investigadores consideram que, mesmo quando o comprimento da agulha é inferior à PPM, a injeção IM continua a ser possível na medida em que a compressão física do tecido subcutâneo pela força do dispositivo pode ajudar a superar o défice em termos de comprimento da agulha. Por outro lado, outros investigadores são de opinião de que a compressão pode envolver preferencialmente os músculos e não o tecido subcutâneo e, por conseguinte, o défice da agulha não é superado pela compressão. É também necessário considerar a barreira da fascia lata, o tecido fibroso que rodeia o músculo. Até à clarificação destas incertezas, há uma necessidade de evidências mais sólidas em seres humanos relativas à velocidade e extensão da administração de adrenalina na circulação após o uso de diferentes autoinjetores de adrenalina, a partir das quais seja possível inferir o local de administração.

O CHMP reconheceu que a correta utilização dos autoinjetores pelo doente/cuidador é também extremamente importante, conforme destacado no estudo da autoria de Brown J et al (2015)⁷. O facto de 15% das mães não serem capazes de «disparar» o autoinjecedor com êxito corrobora a necessidade de melhorar as ferramentas de treino dos doentes e de repetir a formação a intervalos regulares. O

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.

CHMP concordou ser de importância primordial uma formação adequada tanto dos doentes/cuidadores como dos profissionais de saúde, e a existência de materiais educacionais abrangentes.

O CHMP salientou não haver evidências clínicas obtidas a partir de ensaios aleatorizados e controlados, devido aos problemas logísticos e éticos envolvidos na realização de tais ensaios em situações de urgência, sobretudo com um controlo a placebo. Contudo, o CHMP considerou que podem ser considerados os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos em voluntários saudáveis que representam a ampla gama de fenótipos, ou os estudos imagiológicos em voluntários saudáveis, para compreender a influência de diferentes fatores na distribuição, exposição e atividade da adrenalina, quando administrada através de um dispositivo autoinjeter de adrenalina.

O CHMP procurou o aconselhamento de especialistas relativamente à exequibilidade da realização de estudos imagiológicos ou farmacocinéticos ou quaisquer outros ensaios ou testes que possam ser realizados, bem como o aconselhamento do PRAC relativamente a potenciais bases de dados ou outras fontes de dados que possam conter informações sobre a utilização real do dispositivo.

Os especialistas consultados concordaram de forma unânime que a realização de um estudo farmacocinético em seres humanos seria útil para a obtenção de informações relativas aos parâmetros ideais de administração; o grupo salientou ainda a possibilidade de recolher dados farmacodinâmicos neste mesmo estudo. O PRAC considerou não existirem fontes de dados identificadas que permitissem uma abordagem epidemiológica formal para avaliar a utilização real ou a falha dos autoinjeteres de adrenalina na UE.

O CHMP salientou que, de um modo geral, existe um amplo grau de consistência entre a informação do medicamento para os diferentes autoinjeteres, sobretudo no que se refere às mensagens principais, como a procura de assistência médica de urgência imediatamente após uma única administração, a utilização com precaução em determinadas populações de doentes e a necessidade de a adrenalina ser administrada por via intramuscular para maximizar a possibilidade de um resultado positivo no tratamento da anafilaxia. Contudo, o CHMP considerou que alguns pontos merecem um esclarecimento adicional.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a introdução de alterações na informação do medicamento que reflitam as incertezas quanto a se uma administração única será suficiente para qualquer episódio específico e informação de que devem ser prescritas aos doentes duas canetas que eles devem sempre transportar consigo, a inclusão de uma recomendação para a formação dos cuidadores dos doentes para utilização dos AIA e de informações relativas ao comprimento da agulha. O CHMP recomendou igualmente medidas adicionais de minimização dos riscos, incluindo materiais educacionais, a serem apresentados e acordados através dos planos de gestão dos riscos. Os materiais educacionais incluem, entre outros, um dispositivo de formação, material de instrução audiovisual e uma lista de verificações para prescritores destinada a facilitar a discussão entre o prescritor e o doente e a fornecer informações suficientes sobre a forma ideal de utilização, administração e conservação do medicamento.

Além disso, o CHMP impôs um estudo farmacocinético/farmacodinâmico com o propósito de compreender a influência de diferentes fatores na distribuição, exposição e atividade da adrenalina quando administrada através de um autoinjeter de adrenalina e incentivou a possibilidade de um estudo para avaliar a eficácia das medidas de minimização dos riscos e a realização de um estudo observacional destinado a avaliar a utilização e a incidência de falta de eficácia e falha do dispositivo.

O CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos autoinjeteres de adrenalina se mantém favorável, sujeita às alterações da informação do medicamento acordadas e às medidas de minimização adicional dos riscos supraindicadas.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que:

- o CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos autoinjetores de adrenalina,
- o CHMP teve em conta a totalidade dos dados não clínicos e clínicos para informar se a adrenalina administrada através de um autoinjeter é fornecida por via intramuscular ou subcutânea, incluindo informações fornecidas pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, consultas com profissionais de saúde, peritos e o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC),
- o CHMP teve em conta que a eficácia da adrenalina no tratamento da anafilaxia é devidamente fundamentada por evidências episódicas e retrospectivas e que a segurança da adrenalina está também devidamente estabelecida, e que demonstrou um perfil de segurança forte, sobretudo com a administração IM,
- o CHMP teve em conta que a via preferencial de administração da adrenalina numa situação de urgência foi estabelecida como sendo a via IM, embora a administração intravenosa possa ser indicada em casos graves,
- o CHMP teve em conta que existem vários fatores passíveis de afetar se a adrenalina é administrada no músculo ou no tecido subcutâneo quando se utiliza um autoinjeter de adrenalina, como o comprimento da agulha, o mecanismo de ação do dispositivo, o ângulo da colocação na pele, a força empregue para ativar o dispositivo e correta utilização por parte do doente/cuidador. A formação e a educação tanto dos doentes/cuidadores como dos profissionais de saúde foram consideradas de importância fundamental,
- o CHMP salientou que a informação do medicamento para os diferentes autoinjetores beneficiaria de uma atualização destinada a incluir advertências e precauções sobre as incertezas quanto a se uma administração única bastará para qualquer episódio específico e informação de que devem ser prescritas aos doentes duas canetas que eles devem transportar consigo sempre, formação dos cuidadores dos doentes e inclusão de informações relativas ao comprimento da agulha,
- O CHMP recomendou igualmente medidas adicionais de minimização dos riscos, incluindo materiais educacionais, a serem apresentadas e acordados através dos planos de gestão dos riscos. o CHMP também concluiu ser necessário realizar um estudo farmacocinético/farmacodinâmico para compreender a influência dos diferentes fatores na distribuição, exposição e atividade da adrenalina quando administrada através de um dispositivo autoinjeter de adrenalina,

o CHMP concluiu que a relação benefício-risco dos autoinjetores de adrenalina se mantém favorável, sujeita às condições das Autorizações de Introdução no Mercado, e tomando em linha de conta as alterações introduzidas na Informação do Medicamento e outras medidas de minimização dos riscos recomendadas.

Por conseguinte, de acordo com os artigos 31.º e 32.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado para todos os medicamentos identificados no Anexo I e para os quais as alterações das secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo estão definidas no Anexo III.

As condições que afetam as Autorizações de Introdução no Mercado constam do Anexo IV.