

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Autoinjektorer blev opfundet i 1960'erne efter militær forskning i USA. Oprindeligt blev de anvendt i felten til at administrere atropin som antidot til nervegifte i biologiske våben. De første adrenalin-autoinjektorer (AAI) blev udviklet og bragt på lægemiddelmarkedet for ca. 25 år siden i USA. Adrenalin-autoinjektorer er indiceret til akut behandling af svære allergiske reaktioner (anafylaksi) over for f.eks. insektstik eller -bid, fødevarer, lægemidler og andre allergener samt ved idiopatisk eller motionsfremkaldt anafylaksi.

Det Forenede Kongeriges lægemiddelstyrelse (MHRA) foretog en gennemgang af alle godkendte adrenalin-autoinjektorer med henblik på at vurdere det mest effektive injektionssted, brugsanvisningens klarhed og den mest hensigtsmæssige længde af autoinjektorens nål til intramuskulær administration af adrenalin. Som et hovedresultat viste gennemgangen, at der ikke er holdbar evidens for, at adrenalinet afgives intramuskulært til alle patienter ved hjælp af disse administrationsanordninger. Variation i afstanden fra hud til muskel (skin-to-muscle depth (STMD)), køn, nål længden og selve anordningens mekanisme er vigtige bestemmende faktorer for, om administrationen sker intramuskulært eller subkutan. Sagen blev derefter henvist til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) med henblik på gennemgang i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83 /EF.

Anvendelsen af adrenalin til behandling af anafylaksi er anerkendt som den anbefalede førstevalgsbehandling. Virkningen af adrenalin til behandling af anafylaksi er velunderbygget med anekdotisk og retrospektiv evidens. Sikkerheden af adrenalin er også veletableret, og sikkerhedsprofilen har vist sig særlig stærk ved intramuskulær administration. Den foretrukne administrationsvej ved akuttillstande er fastslået at være intramuskulær, dog kan intravenøs administration være indiceret i svære tilfælde. Publicerede kliniske data viser, at absorptionen forlænges ved subkutan administration af adrenalin.

CHMP har vurderet al den foreliggende prækliniske og kliniske evidens med henblik på afgivelsen af adrenalin fra adrenalin-autoinjektorer og på, om produktinformationen indeholder klare og detaljerede anvisninger for korrekt brug. CHMP henholdt sig desuden til resultaterne af drøftelserne med sundhedspersoner, eksperter og Udvalget For Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC).

Det er almindeligt accepteret, at intramuskulær administration er overlegen over subkutan administration med hensyn til at opnå den stigning i og maksimumværdi af plasmakoncentrationen af adrenalin, der har størst virkning til behandling af anafylaksi. Der er imidlertid ikke tilstrækkelig evidens for, at der selv under optimale omstændigheder sikres intramuskulær afgivelse af adrenalin til alle patienter med de aktuelt tilgængelige i EU godkendte autoinjektorer, heller ikke, at en enkelt injektion medfører tilstrækkelig eksponering, selv hvis lægemidlet afgives intramuskulært. Hvis der er utilstrækkelig intramuskulær afgivelse med en enkelt injektion, anbefales det at give endnu en injektion.

Evidensen for penetration af adrenalin i vævet bygger hovedsagelig på prækliniske data, der er genereret med en gelatinemodel eller en svinemodel. Disse prækliniske modeller har godtgjort, at adrenalin i større eller mindre omfang transporteres videre fra spidsen af nålen, men CHMP fandt det tvivlsomt, om modellerne er repræsentative for humant væv.

Farmakokinetiske undersøgelser (Simons, 1998¹, 2001²) støtter anbefalingerne i retningslinjer som f.eks. UK Resuscitation Guideline om, at intramuskulær injektion er den foretrukne administrationsvej ved behandling af anafylaksi, da hurtig respons er vigtig for at sikre ikke-fatalt udfald.

De vigtigste foreliggende kliniske data tager sigte mod at påvise afstand fra hud til muskel (STMD) hos voksne og børn, men CHMP konstaterede uoverensstemmelse mellem undersøgelserne, hvoraf nogle ikke finder korrelation mellem STMD og legemsmasseindeks (BMI) eller vægt (Song (2005)³, Stecher (2009)⁴), mens andre finder en sådan korrelation (Bhalla (2013)⁵, Bewick (2013)⁶).

Der er dog enighed om, at det hos mange patienter, både voksne og børn, gælder, at STMD generelt er større end længden af nålen på de aktuelt tilgængelige adrenalin-autoinjektorer.

STMD er kun en af de faktorer, der har indflydelse på, om adrenalinen når frem til muskellaget eller ej. CHMP fandt, at der er mange faktorer, der kan have betydning for, om adrenalinen afgives i musklen eller i det subkutane væv ved anvendelse af en adrenalin-autoinjektor.

Nålens længde er en af disse faktorer, og UK Resuscitation Council Guidelines angiver da også, at en 25 mm nål er optimal til intramuskulær injektion; CHMP bemærkede imidlertid, at disse retningslinjer tager sigte på hospitalsomgivelser, hvor adrenalinet sædvanligvis injiceres af personalet med en manuel nål og sprøjte, ikke en autoinjektor.

Også andre faktorer spiller en rolle, såsom anordningens virkemåde (fjederbelastet eller ikke), fremgangsmåden ved injektionen (om nålen svinges og stødes eller sættes og trykkes ind), nålens vinkel i forhold til huden og den kraft, enheden aktiveres med. CHMP bemærkede, at undersøgelserne ikke var overensstemmende med hensyn til, hvor stor betydning de tillægger sammentrykning af vævet. Nogle undersøgere er af den opfattelse, at intramuskulær injektion er mulig, uanset at nålen er kortere end STMD, da den fysiske sammentrykning ved påvirkning fra anordningen kan opveje nålens utilstrækkelige længde. Andre undersøgere anfører, at det først og fremmest er muskelvævet, der sammentrykkes, og i mindre grad det subkutane væv, hvorfor den utilstrækkelige længde af nålen ikke opvejes ved sammentrykning. Også barrieren bestående i fascia lata – bindevævshinden omkring lårmusklen – må tages i betragtning. Indtil disse punkter kan afklares, behøves der mere definitiv evidens hos mennesker vedrørende hastigheden og omfanget af adrenalinafgivelsen til blodbanen efter anvendelse af forskellige adrenalin-autoinjektorer, hvorved man ville kunne udlede afgivelsesstedet.

CHMP vedgik, at compliance hos patienten/omsorgsgiveren ved anvendelse af autoinjektorer også er meget vigtig, som det fremgår af undersøgelsen ved Brown J et al (2015)⁷. Det forhold, at 15 % af mødre var ude af stand til at "affyre" autoinjektoren, taler for, at der behøves bedre værktøjer til oplæring af patienter, og at oplæringen bør gentages regelmæssigt. CHMP fandt det altafgørende med tilstrækkelig oplæring af både patienter/omsorgsgivere og sundhedspersoner samt fyldestgørende oplysningsmateriale.

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 bemærkede, at der savnedes klinisk evidens fra randomiserede, kontrollerede undersøgelser på grund af logistiske og etiske problemer ved at gennemføre sådanne undersøgelser i akutsituationer, navnlig med placebokontrol. CHMP mente imidlertid, at man kunne overveje farmakokinetiske og farmakodynamiske undersøgelser hos raske forsøgspersoner, der repræsenterer et bredt udsnit af fænotyper, eller undersøgelser med billeddannelse hos raske forsøgspersoner, for at skaffe indsigt i forskellige faktors betydning for adrenalins fordeling, eksponering og aktivitet ved administration med en adrenalin-autoinjektor.

CHMP søgte ekspertrådgivning om muligheden for at udføre billeddannelses- eller farmakokinetikundersøgelser eller eventuelle andre forsøg eller test samt rådgivning fra PRAC om potentielle kilder til oplysninger om den faktiske brug af anordningerne.

De rådspurgte eksperter var samstemmende af den opfattelse, at en farmakokinetisk undersøgelse hos mennesker ville være nyttig til at skaffe oplysninger om de optimale administrationsparametre; gruppen nævnte desuden muligheden for at indsamle farmakodynamiske data i samme undersøgelse. PRAC tog i betragtning, at der ikke var udpeget datakilder, der muliggør en formel epidemiologisk vurdering af den faktiske anvendelse eller svigt af adrenalin-autoinjektorer i EU.

CHMP bemærkede, at der generelt er høj grad af overensstemmelse mellem produktinformationerne for de forskellige autoinjektorer, navnlig i hovedbudskaberne såsom om at søge akut lægehjælp straks efter en enkelt administration, forsigtighed ved anvendelse hos visse patientgrupper, og at adrenalin bør administreres intramuskulært for at maksimere muligheden for positivt udfald ved behandling af anafylaksi. CHMP fandt dog, at nogle få punkter krævede nærmere afklaring.

CHMP anbefalede derfor ændringer af produktinformationen, så denne afspejler usikkerheden om, hvorvidt en enkelt administration er tilstrækkelig ved enhver given episode, tilråder, at der ordineres to penne, som patienten altid bærer på sig, og indeholder en anbefaling om, at patientens nærmeste pårørende oplæres i brug af adrenalin-autoinjektoren, samt oplysninger om nålelængde. CHMP anbefalede desuden, at der blev forelagt yderligere risikominimeringsforanstaltninger, herunder informationsmateriale, som blev godkendt gennem risikohåndteringsplaner. Informationsmaterialet omfatter bl.a. en øvelsesanordning, audiovisuelt instruktionsmateriale og en tjekliste for ordinerende læger for at fremme drøftelsen mellem den ordinerende læge og patienten og give den fornødne information om produktets optimale anvendelse, administration og opbevaring.

Desuden stillede CHMP krav om en farmakokinetisk/farmakodynamisk undersøgelse til at skaffe indsigt i forskellige faktors betydning for adrenalinet fordeling, eksponering og aktivitet ved administration gennem en autoinjektor. Udvalget opfordrede derudover til at udføre en undersøgelse til vurdering af effektiviteten af de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger og foretage en observationsundersøgelse til vurdering af anvendelse, forekomst af manglende virkning og svigt af anordningerne.

CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for adrenalin-autoinjektorer fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer i produktinformationen og ovenstående supplerende risikominimeringsforanstaltninger.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for adrenalin-autoinjektorer,

- CHMP tog i betragtning samtlige foreliggende prækliniske og kliniske data til afklaring af, om adrenalin, der administreres gennem en autoinjektor, bliver indgivet intramuskulært eller subkutant, herunder materiale fra markedsføringstilladelsesindehavere, drøftelser med sundhedspersoner, eksperter og Udvalget For Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC),
- CHMP fandt, at virkningen af adrenalin til behandling af anafylaksi er velunderbygget med anekdotisk og retrospektiv evidens, at sikkerheden af adrenalin ligeledes er veletableret, og at adrenalin har udvist en stærk sikkerhedsprofil, navnlig ved intramuskulær administration,
- CHMP fandt, at den foretrukne administrationsvej i akutsituationer er fastlagt at være intramuskulær, skønt intravenøs administration kan være indiceret i svære tilfælde,
- CHMP tog i betragtning, at en række faktorer kan have indflydelse på, hvorvidt adrenalin afgives til muskelvævet eller det subkutane væv ved anvendelse af en adrenalin-autoinjektor; dette gælder således nålens længde, anordningens virkemåde, dens vinkel i forhold til huden, den kraft, anordningen aktiveres med, og patientens/omsorgsgiverens compliance, Oplæring og oplysning af både patienter/omsorgsgivere og sundhedspersoner fandtes at være altafgørende,
- CHMP bemærkede, at produktinformationen for de forskellige autoinjektorer med fordel kunne ajourføres med advarsler og forholdsregler vedrørende usikkerheden om, hvorvidt en enkelt administration er tilstrækkelig ved enhver given episode, anvisning om, at der ordineres to penne, som patienten altid skal har på sig, oplæring af patientens nærmeste pårørende og indsættelse af oplysninger om nålslængde,
- CHMP konkluderede, der var behov for yderligere risikominimeringsforanstaltninger såsom oplysningsmateriale, som forelægges og godkendes gennem risikohåndteringsplaner. CHMP konkluderede desuden, at der er behov for en farmakokinetisk/farmakodynamisk undersøgelse for at skaffe indsigt i betydningen af en række faktorer for adrenalinet's fordeling, eksponering og aktivitet ved administration med en adrenalin-autoinjektor,

CHMP konkluderede, at benefit/risk-forholdet for adrenalin autoinjektorer er positivt under forudsætning af de anbefalede betingelser for markedsføringstilladelse og ændringer af produktinformationen samt de øvrige anbefalede risikominimeringsforanstaltninger,

anbefalede CHMP i overensstemmelse med artikel 31 og 32 i direktiv 2000/83/EF ændring af markedsføringstilladelsen for alle lægemidler omhandlet i bilag I, for hvilke ændringerne af de relevante afsnit af produktresuméet, og indlægssedlen fremgår af bilag III.

Betingelserne for markedsføringstilladelse fremgår af bilag IV.