

## **Anhang II**

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der  
Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

### Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Autoinjektoren wurden in den 1960er Jahren infolge militärischer Forschungsarbeiten in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) erfunden. Sie wurden ursprünglich in militärischen Einsätzen zur Verabreichung von Atropin, dem Gegengift zu den Stoffen in biologischen Waffen, die auf das Nervensystem wirken, verwendet. Die ersten Adrenalin-Autoinjektoren (AAI) wurden vor etwa 25 Jahren in den USA entwickelt und auf dem Markt für Medizinprodukte eingeführt. Adrenalin-Autoinjektoren werden in der Notfallbehandlung schwerer allergischer Reaktionen (Anaphylaxien) angewendet, beispielsweise auf Insektenstiche oder -bisse, Nahrungsmittel, Arzneimittel und andere Allergene sowie bei idiopathischer oder anstrengungsinduzierter Anaphylaxie.

Die MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, Medizinische Aufsichtsbehörde für Arzneimittel) des Vereinigten Königreichs führte eine Überprüfung aller zugelassenen Adrenalin-Autoinjektoren zur Bewertung der wirksamsten Injektionsstelle, der Klarheit der Gebrauchsanweisungen sowie der angemessensten Nadellänge für Autoinjektoren zur Gewährleistung der intramuskulären (IM) Verabreichung der Adrenalin-Injektion durch. Eine der wichtigsten Feststellungen war, dass es keine belastbaren Beweise dafür gibt, dass die Verabreichungsgeräte Adrenalin bei allen Patienten intramuskulär verabreichen. Unterschiede bezüglich des Abstands zwischen Haut und Muskel (STMD), des Geschlechts des Patienten, der Nadellänge und des Mechanismus des Geräts selbst sind wichtige Faktoren bei der Entscheidung für einen Verabreichungsweg, nämlich ob intramuskulär (IM) oder subkutan (SC) gespritzt werden soll. Die Angelegenheit wurde anschließend an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) zur Überprüfung nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG weitergeleitet.

Die Anwendung von Adrenalin zur Behandlung von Anaphylaxie ist als empfohlene Erstlinientherapie etabliert. Die Wirksamkeit von Adrenalin bei der Behandlung von Anaphylaxie ist durch anekdotische Evidenz und retrospektive Daten hinreichend belegt. Die Sicherheit von Adrenalin ist ebenso hinreichend belegt und es konnte in Verbindung mit intramuskulärer (IM) Verabreichung ein besonders starkes Sicherheitsprofil gezeigt werden. IM hat sich als die bevorzugte Verabreichungsart in Notfällen etabliert, obwohl in schweren Fällen eine intravenöse Verabreichung angezeigt sein kann. Veröffentlichte klinische Daten legen nahe, dass die Resorption bei subkutaner (SC) Verabreichung von Adrenalin länger andauert.

Der CHMP hat die Gesamtheit der verfügbaren nichtklinischen und klinischen Daten zur Verabreichung von Adrenalin mit Adrenalin-Autoinjektoren sowie die Daten zu der Frage berücksichtigt, ob die Produktinformationen klare und ausführliche Anweisungen für die ordnungsgemäße Anwendung enthalten. Der CHMP hat außerdem die Ergebnisse von Konsultationen mit Fachpersonal im Gesundheitswesen, Experten und dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) berücksichtigt.

Es herrscht der weit verbreitete Konsens, dass die IM-Verabreichung der SC-Verabreichung hinsichtlich des Erzielens der Anstiegsgeschwindigkeit und der Konzentrationswerte von Adrenalin im Plasma, die zur Behandlung von Anaphylaxie am wirksamsten sind, überlegen ist. Es liegen jedoch nur unzureichend Daten vor, um selbst unter optimalen Voraussetzungen die IM-Verabreichung von Adrenalin bei allen Patienten mit den derzeit verfügbaren, in der EU zugelassenen Autoinjektoren zu gewährleisten und sicherzustellen, dass selbst bei IM-Verabreichung die Exposition durch eine einzelne Injektion ausreichend ist. Wenn die IM-Verabreichung mit einer Injektion nicht ausreicht, wird die Verabreichung einer zweiten Injektion empfohlen.

Die meisten Belege für das Eindringen von Adrenalin in das Gewebe basieren auf nichtklinischen Daten, bei denen ein Gelatine- oder Schweinmodell verwendet wurde. Obwohl bei diesen nichtklinischen

Modellen gezeigt wurde, dass das Adrenalin in größerem oder geringerem Umfang über die Spitze der Nadel hinaus abgegeben wird, war der CHMP der Ansicht, dass fraglich bleibt, wie repräsentativ diese Modelle für menschliches Gewebe sind.

Ergebnisse aus PK-Studien (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) stützen die Empfehlungen der Richtlinien (z. B. der Richtlinien zur Wiederbelebung im Vereinigten Königreich), dass die intramuskuläre Injektion die bevorzugte Art der Anwendung bei der Behandlung von Anaphylaxie ist, da ein schnelles Ansprechen zur Gewährleistung eines nicht tödlichen Ausgangs eine wichtige Rolle spielt.

Die verfügbaren klinischen Daten konzentrieren sich überwiegend darauf, den Abstand zwischen Haut und Muskel (STMD) bei Erwachsenen und Kindern zu zeigen, und der CHMP stellte fest, dass sich die Studien widersprechen, da in einigen Studien kein Zusammenhang zwischen STMD und Body-Mass-Index (BMI) oder Körpergewicht hergestellt wurde (Song (2005)<sup>3</sup>, Stecher (2009)<sup>4</sup>), während in anderen Studien eine solche Verbindung durchaus etabliert werden konnte (Bhalla (2013)<sup>5</sup>, Bewick (2013)<sup>6</sup>).

Es herrscht jedoch Konsens darüber, dass der STMD im Allgemeinen bei vielen Patienten größer ist als die Länge der Nadeln der derzeit verfügbaren Adrenalin-Autoinjektoren; dies betrifft sowohl Erwachsene als auch Kinder.

Der STMD ist nur einer der Faktoren, die entscheiden, ob das Adrenalin die Muskelschicht erreicht. Der CHMP stimmte zu, dass viele Faktoren beeinflussen können, ob das Adrenalin bei Verwendung eines Adrenalin-Autoinjektors in den Muskel oder das subkutane Gewebe verabreicht wird.

Die Nadellänge ist ein weiterer Faktor, und laut den Richtlinien des Rates für Wiederbelebung im Vereinigten Königreich (UK Resuscitation Council) ist eine 25-mm-Nadel optimal für die intramuskuläre Injektion. Der CHMP stellte jedoch fest, dass diese Richtlinien sich auf die Anwendung in einem Krankenhaus beziehen, bei der medizinisches Fachpersonal im Allgemeinen das Adrenalin mithilfe einer manuellen Nadel und Spritze und nicht mit einem Autoinjektor injiziert.

Andere Faktoren, wie z. B. der Auslösemechanismus (unter Federspannung oder nicht unter Federspannung) sowie die Verabreichungsmethode (ausholen und zustoßen oder ansetzen und drücken) des Geräts, der Winkel, in dem an der Haut angesetzt wird, sowie die zum Auslösen des Geräts aufgewendete Kraft, spielen ebenfalls eine Rolle. Der CHMP stellte den Widerspruch zwischen Studien bezüglich der Rolle der Kompression des Gewebes fest. Einige Prüfärzte sind der Meinung, dass selbst wenn die Nadellänge kürzer ist als der STMD, die intramuskuläre Injektion trotzdem möglich ist, da die physische Kompression subkutanen Gewebes durch die Kraft des Geräts die fehlende Nadellänge ausgleichen kann. Andere Prüfärzte wiederum argumentieren, dass die Kompression vorzugsweise die Muskeln und nicht das subkutane Gewebe betreffen kann und die fehlende Nadellänge nicht durch die Kompression ausgeglichen wird. Die Barriere, die die Fascia lata (das Fasergewebe, das den Muskel umgibt) darstellt, muss ebenso berücksichtigt werden. Bis zur Ausräumung dieser Unsicherheiten werden eindeutigere Daten über die Anwendung beim Menschen hinsichtlich der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Verabreichung des Adrenalins in den Kreislauf bei Verwendung verschiedener

---

<sup>1</sup> F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Janet R Roberts, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD und Keith J. Simons, PhD. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *Journal of allergy and clinical immunology*. Januar 1998

<sup>2</sup> F. Estelle R. Simons, MD, FRCPC, Xiaochen Gu, PhD und 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 und Laine Keahey. Epinephrine Auto-injectors: Is Needle Length Adequate for Delivery of Epinephrine Intramuscularly? *Paediatrics*. 2009, 124(1): S. 65-70

<sup>5</sup> Bhalla, M.C., B.D. Gable, J.A. Frey, M.R. Reichenbach, und 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*

Adrenalin-Autoinjektoren benötigt, auf deren Grundlage möglicherweise der Verabreichungsort geschlussfolgert werden kann.

Der CHMP nahm zur Kenntnis, dass bei der Anwendung der Autoinjektoren außerdem die Einhaltung der Anweisungen durch den Patienten/die Betreuungsperson äußerst wichtig ist, wie in der Studie von Brown J. et al. (2015)<sup>7</sup> gezeigt werden konnte. Die Tatsache, dass 15 % der Mütter nicht in der Lage waren, den Autoinjektor erfolgreich zu betätigen, stützt die Annahme, dass die Schulungswerkzeuge für die Patienten verbessert und die Schulungen in regelmäßigen Abständen wiederholt werden müssen. Der CHMP stimmte zu, dass der richtigen Schulung sowohl von Patienten/Betreuungspersonen als auch des Fachpersonals im Gesundheitswesen sowie umfassenden Schulungsmaterialien eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Der CHMP berücksichtigte den Mangel an klinischen Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien aufgrund der logistischen und ethischen Probleme bei der Durchführung derartiger Studien in Notfällen, insbesondere bei einer Kontrolle durch Placebo. Der CHMP war jedoch der Ansicht, dass PK- und PD-Studien bei gesunden Freiwilligen, die das breite Spektrum an Phänotypen repräsentieren, oder Bildgebungsstudien bei gesunden Freiwilligen zur Gewinnung von Erkenntnissen über den Einfluss verschiedener Faktoren auf Verteilung, Exposition und Wirkung des Adrenalins bei Verabreichung über einen Adrenalin-Autoinjektor in Erwägung gezogen werden können.

Der CHMP holte den Rat von Experten zur Durchführbarkeit von Bildgebungs- oder PK-Studien oder anderen möglichen Studien oder Untersuchungen sowie die Beratung durch den PRAC zu potenziellen Datenbanken oder anderen Datenquellen, die möglicherweise über Informationen zur Verwendung der Geräte in der Praxis verfügen, ein.

Die konsultierten Experten waren einstimmig der Meinung, dass eine PK-Studie an Menschen nützlich wäre, um Informationen zu den optimalen Verabreichungsparametern zu gewinnen; die Gruppe erwähnte auch die Möglichkeit der Erhebung von PD-Daten in derselben Studie. Der PRAC stellte fest, dass es keine identifizierten Datenquellen gibt, die einen formalen epidemiologischen Ansatz für die Bewertung der praktischen Anwendung oder des Versagens von Adrenalin-Autoinjektoren in der EU zulassen würden.

Der CHMP merkte an, dass im Allgemeinen zwischen den Produktinformationen für die verschiedenen Autoinjektoren eine hohe Übereinstimmung herrscht, insbesondere in Bezug auf die wichtigsten Hinweise, wie z. B. dass nach einer Einzelgabe unverzüglich ärztliche Notfallhilfe zu ersuchen ist, dass das Produkt bei gewissen Patientenpopulationen mit Vorsicht angewendet werden muss und dass Adrenalin intramuskulär verabreicht werden sollte, um die Möglichkeit eines positiven Ergebnisses bei der Behandlung von Anaphylaxie zu maximieren. Der CHMP gelangte jedoch zu dem Schluss, dass einige Punkte einer weiteren Klarstellung bedürfen.

Der CHMP empfahl daher Änderungen an den Produktinformationen, um der Unsicherheit bezüglich der Frage, ob eine Einzelgabe für jede in Betracht kommende Episode ausreichend ist, Rechnung zu tragen, um zu empfehlen, dass Patienten zwei Pens verschrieben werden, die sie jederzeit bei sich tragen sollten, um eine Empfehlung aufzunehmen, dass unmittelbare Angehörige von Patienten in der Verwendung des AAI geschult werden sollten und um Informationen über die Nadellänge aufzunehmen. Der CHMP empfahl darüber hinaus, dass weitere Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich Schulungsmaßnahmen, eingereicht und über Risikomanagementpläne vereinbart werden. Zu den Schulungsmaterialien zählen unter anderem ein Übungsgerät, audiovisuelles Schulungsmaterial und eine Checkliste für verschreibende Personen, mit denen das Gespräch zwischen der

---

<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.

verschreibenden Person und dem Patienten erleichtert und ausreichend Informationen zur optimalen Anwendung, Verabreichung und Aufbewahrung des Produkts bereitgestellt werden sollen.

Des Weiteren ordnete der CHMP die Auflage einer PK-/PD-Studie zur Gewinnung von Erkenntnissen über den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Verteilung, Exposition und Wirkung von Adrenalin bei Verabreichung über einen Adrenalin-Autoinjektor an und regte an, dass möglicherweise eine Studie zur Bewertung der Wirksamkeit der vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung sowie eine Beobachtungsstudie zur Bewertung der Verwendung sowie der Inzidenz von mangelnder Wirksamkeit oder Geräteversagen durchgeführt werden könnten.

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Adrenalin-Autoinjektoren vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen und der oben genannten zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

### **Begründung für das Gutachten des CHMP**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Adrenalin-Autoinjektoren gerichtet.
- Der CHMP hat die Gesamtheit der verfügbaren nichtklinischen und klinischen Daten berücksichtigt, um zu bewerten, ob über einen Autoinjektor verabreichtes Adrenalin intramuskulär oder subkutan verabreicht wird, einschließlich Einreichungen durch Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und Konsultationen mit Fachpersonal im Gesundheitswesen, Experten und dem Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit von Adrenalin bei der Behandlung von Anaphylaxie durch Einzelfälle und retrospektive Daten hinreichend belegt ist und die Sicherheit von Adrenalin ebenso als allgemein gesichert gilt; außerdem wurde für Adrenalin, insbesondere bei intramuskulärer Verabreichung, ein starkes Sicherheitsprofil gezeigt.
- Der CHMP berücksichtigte, dass sich IM als die bevorzugte Art der Anwendung in Notfällen etabliert hat, obwohl in schweren Fällen eine intravenöse Verabreichung angezeigt sein kann.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass es viele Faktoren gibt, die Einfluss auf die Frage nehmen können, ob Adrenalin bei Verwendung eines Adrenalin-Autoinjektors in den Muskel oder das subkutane Gewebe verabreicht wird, wie z. B. die Nadellänge, der Auslösemechanismus des Geräts, der Winkel des Ansetzens auf der Haut, die zum Auslösen des Geräts aufgewendete Kraft sowie die Einhaltung der Anweisungen durch den Patienten/die Betreuungsperson. Der Unterweisung und Schulung sowohl von Patienten/Betreuungspersonen als auch Fachpersonal im Gesundheitswesen wurde eine entscheidende Bedeutung beigemessen.
- Der CHMP merkte an, dass die Produktinformationen der verschiedenen Autoinjektoren von einer Aktualisierung profitieren würden, die Folgendes umfasst: Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen zur Unsicherheit bezüglich der Frage, ob eine Einzelgabe für jede in Betracht kommende Episode ausreichend ist, eine Empfehlung, dass Patienten zwei Pens verschrieben werden, die sie jederzeit bei sich tragen sollten, und dass Schulungen unmittelbarer Angehöriger von Patienten stattfinden sowie Informationen über die Nadellänge.
- Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass ein Bedarf für weitere Maßnahmen zur Risikominimierung besteht, wie z. B. Einreichung von Schulungsmaterialien und Einigung über diese Materialien durch Risikomanagementpläne. Der CHMP gelangte ferner zu dem Schluss,

dass eine PK-/PD-Studie durchgeführt werden muss, um Erkenntnisse über den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Verteilung, Exposition und Wirkung von Adrenalin bei Verabreichung über einen Adrenalin-Autoinjektor zu gewinnen –

gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Adrenalin-Autoinjektoren vorbehaltlich der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und unter Berücksichtigung der Änderungen der Produktinformationen und weiterer empfohlener Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin günstig ist.

Der CHMP empfahl daher gemäß den Artikeln 31 und 32 der Richtlinie 2001/83/EG die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen für alle in Anhang I genannten Arzneimittel, für welche die Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III dargelegt sind.

Die Bedingungen, die die Genehmigung für das Inverkehrbringen betreffen, sind in Anhang IV dargelegt.