

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

## Conclusions scientifiques

### Résumé général de l'évaluation scientifique

Les auto-injecteurs ont été inventés dans les années 60 suite à des recherches militaires aux États-Unis d'Amérique (USA). Ils ont été initialement utilisés sur le terrain pour l'administration de l'atropine, l'antidote contre les agents neurotoxiques présents dans les armes biologiques. Les premiers auto-injecteurs d'adrénaline (AIA) ont été développés et introduits sur le marché médical il y a environ 25 ans aux États-Unis. Les auto-injecteurs d'adrénaline sont indiqués dans le traitement d'urgence des réactions allergiques graves (chocs anaphylactiques) aux piqûres ou morsures d'insectes, aux aliments, aux médicaments et autres allergènes, par exemple, ainsi que pour l'anaphylaxie idiopathique ou induite par un exercice physique.

La *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) du Royaume-Uni a entrepris un examen de tous les auto-injecteurs autorisés afin d'évaluer le site d'injection le plus efficace, la clarté des instructions d'utilisation ainsi que la longueur de l'aiguille de l'auto-injecteur la plus appropriée pour assurer l'absorption intramusculaire de l'injection d'adrénaline. Une conclusion essentielle de l'examen était qu'il n'y a aucune preuve solide que les dispositifs d'administration délivrent l'adrénaline au niveau intramusculaire chez tous les patients. La variabilité de l'épaisseur de la couche de tissu adipeux cutané et sous-cutané, le sexe, la longueur de l'aiguille et le mécanisme du dispositif lui-même sont des facteurs importants pour déterminer si la voie d'administration est intramusculaire ou sous-cutanée. La question a été renvoyée au comité des médicaments à usage humain (CHMP) pour examen en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

L'utilisation de l'adrénaline pour traiter l'anaphylaxie est reconnue comme étant le traitement de première intention recommandé. L'efficacité de l'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie est bien étayée par des preuves anecdotiques et rétrospectives. La sécurité de l'adrénaline est également bien établie, et un profil de sécurité particulièrement important a été démontré dans le cadre d'une administration intramusculaire. Il a été établi que la voie d'administration préférée en situation d'urgence était la voie intramusculaire, bien que l'administration par voie intraveineuse puisse être indiquée dans les cas graves. Les données cliniques publiées indiquent que le taux d'absorption est prolongé si l'adrénaline est administrée par voie sous-cutanée.

Le CHMP a examiné la totalité des preuves non cliniques et cliniques disponibles concernant l'administration de l'adrénaline au moyen d'auto-injecteurs et s'est demandé si les informations sur le produit contenaient des instructions claires et détaillées pour permettre une utilisation appropriée. Le CHMP a également examiné les résultats des consultations avec des professionnels des soins de santé, des experts et le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC).

Il est largement admis que l'administration par voie intramusculaire est supérieure à l'administration par voie sous-cutanée pour obtenir le taux d'augmentation de l'adrénaline et les taux d'adrénaline plasmatique les plus efficaces pour traiter l'anaphylaxie. Cependant, il n'existe pas de preuves suffisantes propres à garantir, même dans des conditions optimales, que l'adrénaline est administrée par voie intramusculaire chez tous les patients au moyen des auto-injecteurs actuellement disponibles autorisés dans l'UE et, même si le médicament est administré par voie intramusculaire, que l'exposition à partir d'une injection unique sera suffisante. Si l'administration par voie intramusculaire est insuffisante avec une injection unique, l'administration d'une seconde injection est recommandée.

La plupart des preuves de pénétration de l'adrénaline dans les tissus reposent sur des données non cliniques utilisant un modèle de gélatine ou un modèle porcin. Bien que ces modèles non cliniques aient démontré que l'adrénaline était injectée au-delà de l'aiguille dans une plus ou moins grande

mesure, le CHMP était d'avis que la représentativité de ces modèles par rapport aux tissus humains était toujours discutable.

Les résultats des études pharmacocinétiques (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) appuient la recommandation des directives (par exemple, les directives de réanimation au Royaume-Uni), selon laquelle une injection intramusculaire est la voie d'administration préférée dans le traitement de l'anaphylaxie, étant donné qu'une réponse rapide est importante pour assurer une issue non fatale.

Les principales données cliniques disponibles s'attachent principalement à démontrer l'épaisseur de la couche de tissu adipeux cutané et sous-cutané chez les adultes et les enfants, et le CHMP a observé que les études n'étaient pas cohérentes entre elles, certaines ne constatant aucune corrélation entre l'épaisseur de la couche de tissu adipeux cutané et sous-cutané et l'indice de masse corporelle (IMC) ou le poids [Song (2005)<sup>3</sup>, Stecher (2009)<sup>4</sup>], et d'autres faisant état d'une corrélation (Bhalla (2013)<sup>5</sup>, Bewick (2013)<sup>6</sup>].

Toutefois, il est reconnu qu'en général, chez de nombreux patients, à la fois adultes et enfants, l'épaisseur de la couche de tissu adipeux cutané et sous-cutané est supérieure à la longueur des aiguilles des auto-injecteurs d'adrénaline actuellement disponibles.

L'épaisseur de la couche de tissu adipeux cutané et sous-cutané n'est que l'un des facteurs qui affectent ou non l'arrivée de l'adrénaline à la couche musculaire. Le CHMP a convenu que le fait que l'adrénaline pénètre, soit dans le muscle, soit dans le tissu sous-cutané lorsqu'un auto-injecteur d'adrénaline était utilisé, pouvait être influencé par de nombreux facteurs.

La longueur de l'aiguille est un autre facteur, et les directives du Conseil de réanimation du Royaume-Uni (*UK Resuscitation Council Guidelines*) suggèrent qu'une aiguille de 25 mm est optimale pour l'injection intramusculaire; toutefois, le CHMP a noté que ces directives sont destinées à une utilisation en milieu hospitalier, où des professionnels des soins de santé injecteront généralement l'adrénaline au moyen d'une aiguille et d'une seringue manuelles, et non pas à l'aide d'un auto-injecteur.

D'autres facteurs, tels que le mécanisme d'action (à ressort ou non) et le mode d'administration (basculer et piquer ou placer et presser) du dispositif, l'angle de positionnement sur la peau et la force utilisée pour activer le dispositif, jouent également un rôle. Le CHMP a noté l'incohérence entre les études concernant le rôle joué par la compression du tissu. Certains chercheurs sont d'avis que, même lorsque la longueur de l'aiguille est plus courte que l'épaisseur de la couche de tissu adipeux cutané et sous-cutané, l'injection par voie intramusculaire reste possible, étant donné que la compression physique du tissu sous-cutané par la puissance du dispositif peut contribuer à surmonter le problème posé par la longueur insuffisante de l'aiguille. En revanche, d'autres chercheurs estiment que la compression peut faire intervenir le muscle plutôt que le tissu sous-cutané et que, par conséquent, la compression ne permet pas de compenser la longueur insuffisante de l'aiguille. La barrière du fascia lata, le tissu fibreux qui entoure le muscle, doit également être prise en compte. Tant que ces incertitudes ne sont pas levées, des preuves plus définitives chez l'homme sont nécessaires concernant la vitesse d'administration et la quantité d'adrénaline injectée dans la circulation suite à l'utilisation de

---

<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? *Paediatrics*. 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.

différents auto-injecteurs, à partir desquelles il pourra être possible de déterminer un site d'administration.

Le CHMP a reconnu que l'observance du patient/soignant vis-à-vis de l'utilisation des auto-injecteurs était également très importante, comme en témoigne l'étude de Brown J et al (2015)<sup>7</sup>. Le constat que 15 % des mères étaient incapables de déclencher l'auto-injecteur confirme le fait que les outils de formation des patients doivent être améliorés et que la formation doit être répétée à intervalles réguliers. Le CHMP a convenu qu'une formation appropriée des patients/soignants et des professionnels des soins de santé, ainsi que du matériel éducatif complet, revêtaient une importance primordiale.

Le CHMP a pris acte du manque de preuves cliniques issues d'essais contrôlés et randomisés, dû à des problèmes logistiques et éthiques concernant la mise en place de tels essais dans des situations d'urgence, en particulier contre un placebo. Toutefois, le CHMP était d'avis que des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pourraient être envisagées chez des volontaires sains représentant la large gamme de phénotypes, ou que des études par imagerie pourraient être menées auprès de volontaires sains, afin de comprendre l'influence de différents facteurs sur la distribution, l'exposition et l'activité de l'adrénaline lorsqu'elle est administrée au moyen d'un dispositif auto-injecteur.

Le CHMP a demandé l'avis d'experts sur la faisabilité d'études par imagerie ou d'études pharmacocinétiques ou de tout autre essai ou test qui pourrait être réalisé, ainsi que l'avis du PRAC sur d'éventuelles bases de données ou autres sources de données qui pourraient contenir des informations sur l'utilisation réelle du dispositif.

Les experts consultés ont convenu à l'unanimité qu'une étude pharmacocinétique chez l'homme serait utile afin d'obtenir des informations sur les paramètres d'administration optimaux; le groupe a également noté la possibilité de collecter des données pharmacodynamiques lors de cette même étude. Le PRAC a estimé qu'il n'y avait pas de sources de données identifiées qui permettraient une approche épidémiologique formelle pour évaluer l'utilisation réelle ou la défaillance des dispositifs auto-injecteurs d'adrénaline dans l'UE.

Le CHMP a noté que, généralement, il existait une grande cohérence entre les informations sur le produit pour les différents auto-injecteurs, en particulier en ce qui concerne les principaux messages, tels que le fait de demander une aide médicale d'urgence immédiatement après une administration unique, celui d'utiliser les dispositifs avec prudence chez certaines populations de patients, et la nécessité d'administrer l'adrénaline par voie intramusculaire afin de maximiser la possibilité d'obtenir un résultat favorable dans le traitement de l'anaphylaxie. Cependant, le CHMP a considéré que quelques points méritaient davantage de clarifications.

Le CHMP a par conséquent recommandé des modifications des informations sur le produit, afin de refléter les incertitudes quant au fait de savoir si une administration unique suffirait pour un épisode donné et s'il faudrait conseiller de prescrire aux patients deux stylos qu'ils devraient toujours avoir sur eux, d'ajouter une recommandation afin que l'entourage proche des patients soit formé à l'utilisation de l'AIA, et d'inclure des informations sur la longueur de l'aiguille. Le CHMP a également recommandé des mesures supplémentaires de minimisation des risques, y compris du matériel éducatif, qui devraient être soumises et approuvées par l'intermédiaire de plans de gestion des risques. Le matériel éducatif comprend, entre autres, un dispositif de formation, du matériel pédagogique audiovisuel et une liste de contrôle à l'intention des prescripteurs, qui devrait permettre à ceux-ci de dialoguer plus

---

<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.

facilement avec le patient et de fournir suffisamment d'informations sur le mode d'utilisation, d'administration et de stockage optimal du produit.

En outre, le CHMP a imposé la réalisation d'une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique afin de comprendre l'influence de différents facteurs sur la distribution, l'exposition et l'activité de l'adrénaline lorsqu'elle est administrée au moyen d'un dispositif auto-injecteur, et a encouragé la réalisation éventuelle d'une étude visant à évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques proposées et la conduite d'une étude d'observation afin d'évaluer l'utilisation du dispositif et l'incidence que pourraient avoir l'inefficacité et une défaillance de celui-ci.

Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des auto-injecteurs d'adrénaline demeurerait favorable, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit et des mesures supplémentaires de minimisation des risques mentionnées ci-dessus.

### **Motifs de l'avis du CHMP**

Considérant ce qui suit:

- Le CHMP a pris en compte la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les auto-injecteurs d'adrénaline.
- Le CHMP a examiné la totalité des données non cliniques et cliniques disponibles, y compris les données soumises par les titulaires des autorisations de mise sur le marché, les consultations avec des professionnels des soins de santé, des experts et le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), pour indiquer si l'adrénaline administrée au moyen d'un auto-injecteur était délivrée au niveau sous-cutané ou intramusculaire.
- Le CHMP a considéré que l'efficacité de l'adrénaline dans le traitement de l'anaphylaxie était bien étayée par des preuves anecdotiques et rétrospectives, que la sécurité de l'adrénaline était également bien établie et qu'un profil de sécurité particulièrement important avait été démontré dans le cadre d'une administration par voie intramusculaire.
- Le CHMP a considéré que la voie intramusculaire était la voie d'administration préférée de l'adrénaline en situation d'urgence, bien que l'administration par voie intraveineuse puisse être indiquée dans les cas graves.
- Le CHMP a considéré que le fait que l'adrénaline soit délivrée dans le muscle plutôt que dans le tissu sous-cutané, ou inversement, en cas d'utilisation d'un auto-injecteur, pouvait dépendre de multiples facteurs, tels que la longueur de l'aiguille, le mécanisme d'action du dispositif, l'angle de positionnement sur la peau, la force utilisée pour activer le dispositif et l'observance du patient/soignant. La formation et l'information des patients/soignants et des professionnels des soins de santé ont été considérées comme revêtant une importance primordiale.
- Le CHMP a noté qu'il serait bénéfique de mettre à jour les informations sur le produit pour les différents auto-injecteurs afin d'y inclure des mises en garde et des précautions concernant des incertitudes quant au fait de savoir si une administration unique suffirait pour un épisode donné et s'il faudrait conseiller de prescrire aux patients deux stylos qu'ils devraient toujours avoir sur eux, d'ajouter une recommandation afin que l'entourage proche des patients soit formé à l'utilisation de l'AIA et d'inclure des informations sur la longueur de l'aiguille.
- Le CHMP a conclu que des mesures supplémentaires de minimisation des risques étaient nécessaires, telles que du matériel éducatif, qui devraient être soumises et approuvées par l'intermédiaire de plans de gestion des risques. Le CHMP a également conclu à la nécessité de réaliser une étude pharmacocinétique/pharmacodynamique afin de comprendre l'influence de

différents facteurs sur la distribution, l'exposition et l'activité de l'adrénaline lorsqu'elle est administrée au moyen d'un dispositif auto-injecteur.

Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des auto-injecteurs d'adrénaline demeurerait favorable, sous réserve des conditions des autorisations de mise sur le marché, et compte tenu des modifications des informations sur le produit et des autres mesures de minimisation des risques recommandées.

Par conséquent, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le CHMP recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de tous les médicaments visés à l'annexe I, pour lesquels les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent à l'annexe III.

Les conditions affectant les autorisations de mise sur le marché figurent à l'annexe IV.