

## **Bijlage II**

**Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen**

## Wetenschappelijke conclusies

### Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Autoinjectors werden in de jaren 1960 uitgevonden door Amerikaanse militaire onderzoekers (VS). Zij werden oorspronkelijk in het veld gebruikt voor toediening van atropine, het tegengif tegen zenuwgas in biologische wapens. De eerste adrenaline-autoinjectors (AAI) werden ongeveer 25 jaar geleden in de VS ontwikkeld en op de markt gebracht. Adrenaline-autoinjectors zijn geïndiceerd voor spoedeisende behandeling van ernstige allergische reacties (anafylaxie) op bijvoorbeeld insectensteken, voedingsmiddelen, geneesmiddelen en andere allergenen, maar ook bij idiopathische anafylaxie of anafylaxie na inspanning.

De MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency in het Verenigd Koninkrijk) deed onderzoek bij alle goedgekeurde adrenaline-autoinjectors naar de meest geschikte injectieplaats, de duidelijkheid van de gebruiksaanwijzing en de naaldlengte die nodig is voor intramusculaire (IM) afgifte van adrenaline. Uit dit onderzoek bleek dat er geen afdoende bewijs bestaat dat de adrenaline door de injector bij alle patiënten intramusculair wordt afgegeven. Verschillen in de afstand tussen huid en spier (skin-to-muscle depth of STMD), geslacht, naaldlengte en het mechanisme van de injector zelf zijn factoren die bepalen of de adrenaline intramusculair of subcutaan wordt afgegeven. De kwestie werd daarna verwezen naar het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) voor een beoordeling krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG.

Toediening van adrenaline is de aanbevolen eerstelijnsbehandeling bij anafylaxie. De werkzaamheid van adrenaline bij de behandeling van anafylaxie wordt aangetoond met anekdotische en retrospectieve aanwijzingen. De veiligheid van adrenaline is afdoende vastgesteld en het middel heeft bij intramusculaire (IM) toediening een bijzonder gunstig veiligheidsprofiel. Intramusculaire toediening is de route van eerste keuze in een noodsituatie, hoewel in ernstige gevallen intraveneuze toediening geïndiceerd kan zijn. Uit klinische gegevens blijkt dat de resorptiesnelheid bij subcutane (SC) toediening verlengd is.

Het CHMP beoordeelde alle beschikbare niet-klinische en klinische gegevens over de afgifte van adrenaline uit adrenaline-autoinjectors en onderzocht of de productinformatie voldoende heldere en gedetailleerde instructies bevat voor een correct gebruik. Het CHMP beoordeelde ook de resultaten van raadpleging van professionele zorgverleners en deskundigen en van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of PRAC).

In het algemeen wordt gesteld dat IM-toediening sneller leidt tot adrenaline-plasmaspiegels die voldoende zijn voor effectieve behandeling van anafylaxie dan SC-toediening. Het is echter niet bewezen dat de huidige, in de EU goedgekeurde autoinjectors zelfs onder optimale omstandigheden en bij alle patiënten de adrenaline intramusculair afgeven. Bovendien is ook niet aangetoond dat een enkele intramusculaire injectie zal leiden tot afdoende blootstelling. Bij onvoldoende reactie na een enkele IM-toediening, wordt aanbevolen om een tweede injectie te geven.

De meeste gegevens over weefselpenetratie van adrenaline zijn afkomstig uit niet-klinisch onderzoek met een gelatinemodel of een porcien model. Hoewel deze niet-klinische modellen hebben aangetoond dat de adrenaline in meerdere of mindere mate wordt uitgestoten uit de punt van de naald, was het CHMP van mening dat het niet duidelijk is of deze modellen representatief zijn voor menselijke weefselmodellen.

Resultaten uit farmacokinetisch (PK-) onderzoek (Simons, 1998<sup>1</sup>, 2001<sup>2</sup>) ondersteunen de aanbevelingen uit de richtlijnen (bijvoorbeeld de VK Reanimatierichtlijn) dat een intramusculaire injectie de voorkeursroute is voor de behandeling van anafylaxie, als snelle interventie noodzakelijk is om een dodelijke afloop te voorkomen.

De belangrijkste beschikbare klinische gegevens zijn afkomstig uit onderzoek naar de skin-to-muscle depth (STMD) bij volwassenen en kinderen. Het CHMP tekende aan dat er tegenstrijdigheden waren tussen de onderzoeken: sommige vinden geen correlatie tussen STMD en BMI (Body Mass Index) of gewicht (Song (2005)<sup>3</sup>, Stecher (2009)<sup>4</sup>) en andere vinden wel een correlatie (Bhalla (2013)<sup>5</sup>, Bewick (2013)<sup>6</sup>).

Men is het er echter over eens dat de STMD bij veel patiënten, zowel kinderen als volwassenen, groter is dan de naaldlengte van huidige beschikbare adrenaline-autoinjectors.

De STMD is slechts een van de factoren die bepaalt of de adrenaline de spierlaag bereikt. Het CHMP was van mening dat er vele factoren zijn die bepalen of de adrenaline bij gebruik van een adrenaline-autoinjector wordt afgegeven in de spier of in het subcutane weefsel.

De naaldlengte is een andere factor en in de VK Reanimatierichtlijnen wordt gesteld dat een 25 mm naald optimaal is voor intramusculaire injectie; het CHMP merkte echter op dat deze richtlijnen zijn geschreven voor gebruik in het ziekenhuis, waar adrenaline meestal wordt toegediend door professionele zorgverleners met een gewone injectiespuit en niet met een autoinjector.

Andere factoren zoals het werkingsmechanisme (met of zonder veermechanisme) en de wijze van toediening (zwaai en steek of plaats en druk), de hoek van plaatsing op de huid en de kracht die nodig is om de injector te activeren, spelen ook een rol. Het CHMP merkte op dat er inconsistenties bestaan tussen de onderzoeken met betrekking tot de rol die compressie van het weefsel speelt. Sommige onderzoekers zijn van mening dat, zelfs als de naald korter is dan de STMD, een intramusculaire injectie mogelijk is omdat de compressie van het onderhuidse weefsel door het apparaat het tekort aan naaldlengte kan compenseren. Andere onderzoekers zijn echter van mening dat de compressie vooral plaatsvindt in het spierweefsel en in veel mindere mate in het onderhuidse weefsel, zodat het tekort aan naaldlengte niet gecompenseerd wordt. De barrière van de fascia lata (het bindweefsel rond de spier) moet ook in aanmerking genomen worden. Zolang deze vragen niet zijn beantwoord, zijn er meer gegevens nodig over de afgiftesnelheid bij mensen en de hoeveelheid adrenaline die in de circulatie komt na het gebruik van verschillende adrenaline-autoinjectors voordat een uitspraak gedaan kan worden over de injectieplaats.

Het CHMP erkende dat ook de compliantie van patiënt en zorgverlener met het gebruik van de autoinjectors een belangrijke factor is, zoals bleek uit het onderzoek van Brown J et al (2015)<sup>7</sup>. Uit het feit dat 15% van de moeders niet in staat was om de autoinjector met succes af te schieten blijkt dat de oefenpennen voor patiënten verbeterd moeten worden en dat de training met regelmatige

---

<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

<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.

tussenpozen herhaald moet worden. Het CHMP besloot dat uitvoerige voorlichtingsmaterialen en goede training van patiënten/zorgverleners en professionals van het allergrootste belang zijn.

Het CHMP constateerde dat het gebrek aan klinische gegevens uit gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek veroorzaakt wordt door de logistieke en ethische problemen die verbonden zijn aan de uitvoering van onderzoek in crisissituaties, vooral in geval van placebocontrole. Het CHMP vond echter dat farmacokinetisch (PK) en farmacodynamisch (PD) onderzoek bij gezonde vrijwilligers die een breed scala van fenotypes vertegenwoordigen of beeldvormend onderzoek bij gezonde vrijwilligers om meer inzicht te krijgen in de invloed van verschillende factoren op de distributie, blootstelling en werking van adrenaline bij toediening via een adrenaline-autoinjector, overwogen kan worden.

Het CHMP zocht advies bij deskundigen over de haalbaarheid van beeldvormend, farmacokinetisch of ander onderzoek en advies van de PRAC over mogelijke databanken of andere bronnen van gegevens die informatie kunnen bevatten over het actuele gebruik van autoinjectors.

De geconsulteerde deskundigen waren het erover eens dat een PK-onderzoek bij mensen nuttig zou zijn voor het verzamelen van informatie over de optimumparameters van toediening; de groep wees ook op de mogelijkheid om in het zelfde onderzoek PD-gegevens te verzamelen. De PRAC kende geen bronnen die het mogelijk maken om een formeel epidemiologisch onderzoek te verrichten naar het actuele gebruik of apparaatfalen van adrenaline-autoinjectors in de EU.

Het CHMP merkte op dat er in het algemeen een hoge mate van consistentie is tussen de productinformatie voor de verschillende autoinjectors, vooral wat betreft de belangrijkste boodschappen zoals het zoeken van medische noodhulp direct na het toedienen van een enkele dosis, voorzichtigheid bij het gebruik in bepaalde patiëntenpopulaties en dat adrenaline intramusculair moet worden toegediend om de kans op een positief resultaat bij de behandeling van anafylaxie te vergroten. Het CHMP vond echter wel dat een aantal punten verdere verduidelijking behoeft.

Daarom adviseerde het CHMP tot wijziging van de productinformatie op de volgende punten: de onzekerheid of een enkele toediening in alle gevallen voldoende is, het voorschrijven van twee pennen die de patiënten altijd bij zich moeten dragen, een aanbeveling dat verzorgers en familieleden getraind worden in het gebruik van de AAI en het opnemen van informatie over de naaldlengte. Het CHMP adviseerde ook om verdere risicobeperkende maatregelen, met inbegrip van voorlichtingsmateriaal, in te dienen voor goedkeuring via risicobeheersplannen. De voorlichtingsmaterialen omvatten onder andere een oefenpen, audiovisueel instructiemateriaal en een checklist voor voorschrijvende artsen om de discussie tussen arts en patiënt te faciliteren en verder voldoende informatie over optimaal gebruik, toedieningsweg en bewaren van het product.

Verder adviseerde het CHMP tot het verrichten van een PK/PD-onderzoek om meer kennis te verkrijgen over de invloed van verschillende factoren op de distributie, blootstelling en werking van adrenaline bij toediening via een adrenaline-autoinjector en stelde het Comité voor om onderzoek naar de effectiviteit van de voorgestelde risicobeperkende maatregelen en een observatiestudie te verrichten over het gebruik en de incidentie van onvoldoende werkzaamheid en apparaatfalen.

Het CHMP besloot dat de baten-risicobalans van adrenaline-autoinjectoren gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen worden aangebracht in de productinformatie en de bovengenoemde, aanvullende risicobeperkende maatregelen worden doorgevoerd.

## Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende dat

- het CMHP de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor adrenaline-autoinjectors in aanmerking heeft genomen;
- het CHMP alle beschikbare klinische en niet-klinische gegevens, inclusief informatie van vergunninghouders, raadpleging van professionele zorgverleners, deskundigen en het PRAC, heeft beoordeeld die betrekking hebben op de vraag of toediening van adrenaline via een autoinjector leidt tot intramusculaire dan wel subcutane afgifte;
- het CHMP van oordeel was dat de werkzaamheid van adrenaline bij de behandeling van anafylaxie aangetoond is met anekdotische en retrospectieve bewijzen, dat de veiligheid van adrenaline algemeen erkend wordt en dat het een gunstig veiligheidsprofiel heeft, vooral bij intramusculaire toediening;
- het CHMP erkende dat intramusculaire toediening de voorkeursroute is voor adrenaline in spoedeisende situaties, hoewel intraveneuze toediening in ernstige gevallen geïndiceerd kan zijn;
- het CHMP van mening was dat er verschillende factoren zijn die bepalen of adrenaline bij gebruik van een autoinjector wordt afgegeven in de spier of in het onderhuidse weefsel, zoals de naaldlengte, het werkingsmechanisme van de injector, de plaatsingshoek op de huid, de kracht die nodig is om de injector te activeren en de compliantie van patiënt en/of zorgverlener; training en voorlichting van patiënten/verzorgers en professionele zorgverleners van het allerhoogste belang werd geacht;
- het CHMP opmerkte dat de productinformatie voor de verschillende autoinjectors aangevuld zou moeten worden met waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen over de onzekerheid of een enkele toediening in alle gevallen voldoende is, het advies om twee injectors voor te schrijven die de patiënten altijd bij zich moeten dragen, een aanbeveling dat verzorgers en familieleden getraind worden in het gebruik van de AAI en het opnemen van informatie over de naaldlengte;
- het CHMP besloot dat er nadere risicobeperkende maatregelen genomen dienen te worden zoals het indienen van voorlichtingsmaterialen voor goedkeuring via risicobeheersplannen. het CHMP ook geadviseerd heeft tot het verrichten van en PK/PD-onderzoek voor het verkrijgen van meer kennis over de invloed van verschillende factoren op de distributie, blootstelling en werking van adrenaline bij toediening met een autoinjector;

het CHMP geconcludeerd heeft dat de baten-risicoverhouding van adrenaline-autoinjectors gunstig blijft, mits aan de voorwaarden wordt voldaan die zijn verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, en op voorwaarde dat de wijzigingen in de productinformatie en andere aanbevolen risicobeperkende maatregelen worden doorgevoerd;

Het CHMP adviseerde daarom krachtens de artikelen 31 en 32 van Richtlijn 2001/83/EG tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen van alle geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd en waarvoor de wijzigingen van de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III.

De voorwaarden die van toepassing zijn op de handelsvergunningen zijn uiteengezet in bijlage IV.