

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

La propagation de bactéries pathogènes à Gram positif et à Gram négatif multirésistantes (MDR) ou ultrarésistantes (XDR) à l'échelle mondiale et l'absence de mise au point de nouveaux antibiotiques actifs contre ces bactéries MDR et XDR empêchent de traiter les infections bactériennes. Par conséquent, il est nécessaire de mettre en œuvre des stratégies thérapeutiques de substitution, telles que la réévaluation d'anciens agents antibiotiques, pour faire face au développement de la résistance aux antimicrobiens. Dans ce contexte, la fosfomycine a connu un regain d'intérêt ces dernières années en raison de son mode d'action et de sa structure chimique uniques qui rendent la résistance croisée peu fréquente et permettent des activités additives et synergiques avec d'autres antibiotiques. En outre, une harmonisation est justifiée par l'existence de différences importantes entre les informations sur les produits contenant de la fosfomycine dans les États membres européens, notamment en ce qui concerne les indications et la posologie approuvées.

Dans l'ensemble, il est nécessaire de réévaluer le rapport bénéfice/risque des indications approuvées en tenant compte des connaissances scientifiques actuelles. En outre, la dose et la durée de traitement appropriées pour les formulations orales, intraveineuses et intramusculaires doivent être réévaluées, ainsi que l'adéquation des informations sur la sécurité et les propriétés pharmacologiques.

Le 7 décembre 2018, l'autorité nationale allemande compétente (Bfarm) a lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au CHMP d'évaluer l'impact des éléments susmentionnés sur le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de fosfomycine, ainsi que d'émettre une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Après avoir examiné toutes les données disponibles, compte tenu des pratiques cliniques et des recommandations de lignes directrices cliniques actuelles, le CHMP a estimé que, dans l'ensemble, la fosfomycine demeure une option thérapeutique importante. Le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la fosfomycine est présenté dans le détail ci-dessous.

Fosfomycine, poudre pour solution pour perfusion

En ce qui concerne la fosfomycine, poudre pour solution pour perfusion, destinée à une administration intraveineuse, le rapport bénéfice/risque des indications suivantes, dans toutes les tranches d'âge, reste positif, lorsqu'il est jugé inapproprié d'utiliser des agents antibactériens couramment recommandés pour leur traitement initial:

- **infections compliquées des voies urinaires**

Bien que les données cliniques relatives à l'utilisation de la fosfomycine IV pour le traitement des infections compliquées des voies urinaires soient limitées, le CHMP a conclu que la fosfomycine IV présente un rapport bénéfice/risque positif pour les infections compliquées des voies urinaires si l'on tient compte de ces données cliniques en combinaison avec les propriétés pharmacocinétiques de la fosfomycine (en particulier sa distribution dans les reins et la vessie), sa bonne activité in vitro contre les agents pathogènes urinaires (y compris les MDR) et son profil de sécurité acceptable.

- **endocardite infectieuse**

Bien que les données d'efficacité des essais cliniques soient limitées, le CHMP a conclu que la fosfomycine IV présente un rapport bénéfice/risque positif pour le traitement de l'endocardite bactérienne si l'on tient compte de ces données cliniques en combinaison avec les propriétés

pharmacocinétiques de la fosfomycine, sa bonne activité in vitro contre les agents pathogènes responsables et son profil de sécurité acceptable.

- **infections osseuses et articulaires**

L'indication dans les infections osseuses et articulaires est étayée par des données cliniques suffisantes. En outre, la fosfomycine se diffuse bien dans le tissu osseux, atteignant des concentrations élevées, et présente une excellente activité contre les principaux agents pathogènes responsables SAMS et SARM, ainsi qu'un profil de sécurité acceptable. Le CHMP a donc conclu que la fosfomycine IV présente un rapport bénéfice/risque positif pour cette indication.

- **pneumonie d'origine nosocomiale, y compris pneumonie associée à la ventilation**

Les infections nosocomiales des voies respiratoires inférieures, les infections des voies respiratoires et les abcès pulmonaires figuraient parmi les indications de la fosfomycine IV. La pneumonie est généralement classée selon des types distincts: la pneumonie d'origine nosocomiale, la pneumonie associée à la ventilation et la pneumonie communautaire.

Les infections des voies respiratoires inférieures (en particulier les pneumonies d'origine nosocomiale et associée à la ventilation) engagent le pronostic vital et nécessitent la mise en place rapide d'un traitement antimicrobien.

Même si les données cliniques disponibles justifiant l'utilisation de la fosfomycine pour les pneumonies d'origine nosocomiale et associée à la ventilation proviennent d'études non contrôlées ou rétrospectives, lorsque ces données sont examinées en combinaison avec la bonne pénétration de la fosfomycine dans les tissus pulmonaires, son activité microbiologique contre les agents pathogènes des voies respiratoires inférieures et son profil de sécurité acceptable, le rapport bénéfice/risque pour cette indication est jugé positif par le CHMP.

En revanche, on ne dispose pas de données suffisantes pour établir l'efficacité de la fosfomycine IV pour le traitement de la pneumonie communautaire. Le CHMP a donc conclu que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine IV est négatif pour cette indication.

- **infections compliquées de la peau et des tissus mous**

Bien que les données d'efficacité issues des essais cliniques soient limitées pour le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, le CHMP a conclu que la fosfomycine IV présente un rapport bénéfice/risque positif pour cette indication, si l'on tient compte de ces données cliniques en combinaison avec les propriétés pharmacocinétiques de la fosfomycine (en particulier une bonne distribution dans le liquide interstitiel des tissus mous), sa bonne activité in vitro contre les agents pathogènes responsables des infections compliquées de la peau et des tissus mous et son profil de sécurité acceptable.

- **méningite bactérienne**

Les infections du SNC telles que la méningite bactérienne, la méningite, l'encéphalite et l'abcès cérébral faisaient partie des indications approuvées pour la fosfomycine IV.

Les données cliniques sur l'utilisation de la fosfomycine pour les infections du SNC sont limitées, mais en les associant aux données pharmacocinétiques (bonne pénétration à travers la barrière hémato-encéphalique) et aux propriétés pharmacodynamiques (activité antimicrobienne contre les agents pathogènes concernés) de la fosfomycine et à son profil de sécurité acceptable, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque est positif pour cette indication.

- **infections intra-abdominales compliquées**

Malgré les preuves limitées dont il disposait, le CHMP a examiné l'efficacité de la fosfomycine IV établie pour le traitement des infections intra-abdominales compliquées en combinaison avec d'autres agents antibactériens sur la base des données cliniques disponibles, le spectre antibactérien de la fosfomycine et son utilisation potentielle dans le traitement des abcès intra-abdominaux ne pouvant être traités par chirurgie. Compte tenu également de son profil de sécurité acceptable, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine IV est positif pour cette indication.

- **bactériémie survenant en association avec les infections précitées ou suspectée d'être associée à celles-ci**

Bien qu'il existe des preuves cliniques modérées de l'efficacité de la fosfomycine IV pour le traitement des bactériémies, compte tenu de la gravité de l'affection, du fait que la fosfomycine agit contre la majorité des agents pathogènes cliniquement pertinents, comme *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella* spp., etc., qu'elle atteint des taux sériques élevés et que le profil de sécurité est acceptable, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine IV est positif pour cette indication.

Le rapport bénéfice/risque est considéré comme négatif par le CHMP pour les indications suivantes:

- **Infections des voies respiratoires supérieures et otites moyennes**

Les infections des voies respiratoires supérieures comprennent différents types de maladies impliquant les voies respiratoires supérieures, comme la sinusite bactérienne, la pharyngite, la laryngite ou l'otite moyenne.

Aucune donnée clinique n'a été soumise pour établir suffisamment l'efficacité de la fosfomycine IV pour les indications d'infections des voies respiratoires supérieures. En outre, ces infections ne sont pas des infections graves ou engageant le pronostic vital pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées, elles sont spontanément résolutive ou peuvent être correctement traitées par d'autres antibiotiques, conformément aux recommandations des directives correspondantes.

Globalement, compte tenu de l'efficacité de la fosfomycine IV et des caractéristiques des affections en jeu (légères et/ou spontanément résolutive), le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque est négatif pour le traitement des infections otorhinolaryngologiques.

- **Infections ophtalmologiques**

Les infections ophtalmologiques telles que la conjonctivite bactérienne sont généralement des maladies spontanément résolutive qui sont généralement traitées par des antibiotiques topiques. Ces infections étant considérées comme des infections mineures pouvant être traitées par une large gamme d'antibiotiques topiques conformément aux directives existantes, l'utilisation de la fosfomycine est jugée inadéquate dans ce cas.

Seules des preuves cliniques peu nombreuses sont disponibles concernant l'utilisation de la fosfomycine IV dans le cadre d'infections ophtalmologiques. Le CHMP a estimé que l'efficacité n'était pas suffisamment établie dans ces indications.

Dans l'ensemble, compte tenu des données disponibles sur la fosfomycine IV et des caractéristiques des affections en jeu (légères et/ou spontanément résolutive), le rapport bénéfice/risque est négatif pour ces indications.

- **Infections périopératoires**

Le terme «infection périopératoire/postopératoire» est considéré comme médicalement non spécifique. Les infections postopératoires dépendent du type d'intervention chirurgicale et des principaux agents pathogènes de la partie du corps concernée, et elles peuvent donc présenter des caractéristiques différentes. L'efficacité n'est pas établie pour cette indication thérapeutique large. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque est considéré comme négatif.

- **Indications basées sur l'activité antibactérienne et les propriétés pharmacocinétiques de la fosfomycine; indications limitées aux infections graves causées par des micro-organismes définis comme sensibles en pharmacodynamie et à la méningite staphylococcique résistante à la méthicilline**

En ce qui concerne ces trois indications, le CHMP a estimé qu'aucune indication spécifique n'était décrite, ce qui permettrait de définir la maladie cible dans la rubrique 4.1. En tant que telle, elle a été considérée comme décrivant de façon très peu spécifique les indications thérapeutiques et elle n'est pas conforme à la *ligne directrice du RCP* (révision 2, 2009) ni à la *ligne directrice sur l'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement des infections bactériennes* (CPMP/EWP/558/95, rév. 2).

Aucune efficacité clinique n'étant démontrée pour cette indication non spécifique, le CHMP a donc conclu que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine IV est négatif dans ce cas.

- **Infections graves d'autres systèmes d'organes dues à des agents pathogènes à Gram négatif sensibles à la fosfomycine (voir rubrique 5.1) pour lesquelles les options thérapeutiques sont limitées**

Cette indication couvre uniquement le traitement ciblé lorsque la sensibilité à la fosfomycine IV a été confirmée avant l'administration, et elle limite son utilisation aux infections pour lesquelles l'arsenal des options thérapeutiques par des agents antimicrobiens éligibles est intrinsèquement limité (par exemple en raison de possibilités d'accès pharmacocinétiques réduites aux tissus dans les infections graves des yeux, du nez, de la gorge et des oreilles, de la prostate ou des voies biliaires avec ou sans formation d'abcès). Bien que cette indication puisse s'appliquer à des situations cliniques isolées dans lesquelles les options thérapeutiques sont limitées et bien qu'elle puisse représenter un besoin clinique potentiel pour la fosfomycine IV, le CHMP a conclu que cette indication est trop large et que seules sont disponibles des données cliniques limitées, insuffisantes pour établir l'efficacité. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque est négatif pour cette indication.

Le CHMP a également examiné le schéma posologique de la fosfomycine par voie intraveineuse pour les différentes indications et sous-populations de patients approuvées. Un schéma posologique de 12(16)-24 g/jour est justifié pour toutes les indications proposées chez les patients adultes et les adolescents de plus de 12 ans présentant une fonction rénale normale et une insuffisance rénale légère à modérée, en tenant compte du fait que la dose individuelle doit être choisie en fonction de la gravité et du site d'infection, de la situation clinique du patient (fonction des organes, tolérabilité, comorbidités) et de la sensibilité de l'agent pathogène tout en confirmant les schémas posologiques efficaces existants. La recommandation sur la posologie à utiliser au sein de la population pédiatrique a été révisée plus en détail sur la base des approches de modélisation pharmacocinétique et devrait être basée sur l'âge et le poids corporel. Il convient de noter que les approches de modélisation pharmacocinétique (modèle NAD/PBPK) utilisées pour la modélisation et la simulation pharmacocinétiques présentent certaines limites, notamment en ce qui concerne la variabilité. Il est donc recommandé d'optimiser les modèles pharmacocinétiques. Ce modèle actualisé devrait être pris en considération pour le recalcul des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques concernant la

population pédiatrique dès lors que davantage de données pharmacocinétiques cliniques seront disponibles (projet de coopération GARDP).

De nouvelles mises en garde ont été ajoutées à la rubrique 4.4 du RCP concernant la nécessité d'un traitement combiné pour réduire le risque de sélection d'une résistance et pour souligner également la nécessité de surveiller les niveaux de sodium et de potassium en raison d'un risque de surcharge sodique lié à la perfusion de fosfomycine IV.

Le CHMP a également examiné les données existantes sur les effets indésirables observés avec l'utilisation de la fosfomycine par voie intraveineuse. Le CHMP est convenu que ces risques peuvent être minimisés par des mises en garde et des recommandations adéquates dans les informations sur le produit. Enfin, des modifications ont été apportées aux rubriques 5.1 et 5.2 pour tenir compte des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques actuelles, notamment les points de rupture des tests de sensibilité et la prévalence de la résistance acquise.

En conclusion, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine, poudre pour solution pour perfusion, demeure positif, compte tenu des modifications convenues des informations sur le produit définies à l'annexe III de l'avis. Les autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées en conséquence.

Fosfomycine trométamol, granulés pour solution buvable (2 g et 3 g)

Le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine trométamol est considéré comme positif pour les indications suivantes:

- **Cystite non compliquée chez les femmes et adolescentes**

Le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine trométamol est considéré comme positif pour l'indication de cystite non compliquée chez les femmes et les adolescentes. Les données disponibles montrent que l'efficacité de la fosfomycine est établie dans le traitement des cystites chez les femmes non enceintes. Le traitement de courte durée à dose unique est associé à un haut degré d'observance et le profil de sécurité est acceptable. En raison du mécanisme d'action unique de la fosfomycine, le risque de résistances croisées peut être considéré comme relativement faible. Au vu des données scientifiques disponibles, l'indication *traitement des infections non compliquées des voies urinaires (cystite aiguë) chez la femme* est justifié pour la fosfomycine en dose unique.

En ce qui concerne l'adéquation d'une dose unique de 3 g de fosfomycine trométamol pour le traitement des cystites non compliquées chez la femme préménopausée, la totalité des données microbiologiques et cliniques disponibles basées sur des ERC et des méta-analyses indiquent actuellement qu'une dose unique de 3 g de fosfomycine trométamol est la dose la plus adéquate pour traiter les infections aiguës non compliquées des voies urinaires chez les femmes et les adolescentes. Sur la base des données disponibles, il est justifié de ne pas préciser de limite de poids inférieure de 50 kg dans les informations sur le produit pour la fosfomycine administrée par voie orale.

- **Antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale chez l'homme adulte**

Le CHMP a conclu qu'il n'y a pas suffisamment de preuves pour établir l'efficacité et la sécurité de la fosfomycine dans l'indication générale «Prophylaxie périprocédurale des infections des voies urinaires avant les procédures de diagnostic chirurgicales et transurétrales» (voir ci-dessous la discussion sur les indications avec un rapport bénéfice/risque négatif pour la fosfomycine trométamol).

Toutefois, en ce qui concerne l'indication restreinte «Antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale», le CHMP a considéré qu'il existe des preuves étayant un rapport bénéfice/risque positif pour cette indication.

Diverses complications infectieuses peuvent survenir à la suite d'une antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale, allant de la bactériurie asymptomatique ou de l'infection des voies urinaires à la prostatite, parfois accompagnée d'une éventuelle bactériémie ou septicémie. L'antibioprophylaxie est recommandée pour les patients subissant une antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale, car elle réduit considérablement l'incidence de ces complications.

Toutes les publications d'études cliniques disponibles dans différentes manœuvres urologiques où la fosfomycine a été utilisée ont été soumises et examinées. Dans toutes les études, la fosfomycine trométamol s'est avérée efficace avec un schéma posologique à deux doses pour prévenir les complications infectieuses après ces interventions. Trois méta-analyses indépendantes ont également été examinées, comparant l'efficacité de la fosfomycine trométamol avec celle des fluoroquinolones lorsqu'elle est utilisée à titre prophylactique pour l'antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale. Toutes ont conclu que les patients qui recevaient de la fosfomycine trométamol étaient moins susceptibles de développer des infections.

Étant donné les avantages de l'utilisation de la chimioprophylaxie dans les manœuvres urologiques, les données cliniques disponibles, la pénétration prostatique de la fosfomycine et une faible prévalence de la résistance à *E. coli* (principal agent pathogène responsable des infections post-biopsie de la prostate par voie transrectale), la fosfomycine est considérée comme une alternative thérapeutique précieuse dans l'antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale, en particulier à la lumière de la résistance croissante à d'autres agents, notamment les fluoroquinolones traditionnellement utilisées dans les antibioprophylaxies périopératoires pour la biopsie de la prostate par voie transrectale.

Le schéma posologique proposé, avec une première dose administrée 3 heures avant le début de la procédure, est correctement justifié. Cependant, l'administration de la deuxième dose 24 heures après la procédure n'a pas été étudiée de manière approfondie dans les études pharmacocinétiques soumises. En outre, aucune des études soumises n'a comparé l'efficacité d'un schéma posologique à dose unique de fosfomycine à celle d'un schéma posologique à deux doses.

Le schéma à deux doses, c'est-à-dire un sachet de 3 g 3 h avant la procédure et un sachet de 3 g 24 h après la procédure, selon le schéma posologique actuel approuvé, reste acceptable. Cependant, des preuves supplémentaires comparant l'administration d'une dose de fosfomycine à celle de deux doses sont nécessaires pour confirmer le schéma posologique actuel.

En conclusion, le rapport bénéfice/risque de l'indication «Antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale» est considéré comme positif sous réserve de la présentation de données supplémentaires permettant de mieux caractériser l'adéquation du schéma posologique, en particulier une étude de phase I auprès de volontaires sains comprenant des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (voir annexe IV du présent avis). Ces analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques devraient être menées en tenant compte de la «Ligne directrice sur l'utilisation de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique dans le développement des médicaments antimicrobiens» (EMA/CHMP/594085/2015).

Il a été établi que les indications suivantes sur la fosfomycine trométamol présentaient un rapport bénéfice/risque négatif:

- **Traitement postopératoire des infections des voies urinaires**

Aucune donnée pertinente n'est disponible concernant l'utilisation de la fosfomycine dans les infections postopératoires. Les publications examinées sont toutes des revues rétrospectives d'essais cliniques non contrôlés ou d'études observationnelles ou de cohorte. Elles ne fournissent aucune preuve justifiant l'utilisation de la fosfomycine dans les infections postopératoires des voies

urinaires. Aucune autre donnée clinique pertinente n'a été soumise pour permettre au CHMP de conclure à un rapport bénéfice/risque positif pour l'utilisation de la fosfomycine dans le traitement postopératoire des infections des voies urinaires. Ainsi, l'efficacité pour cette indication n'est pas établie et le rapport bénéfice/risque est donc négatif.

- **Bactériurie asymptomatique abondante**

Il n'existe aucune donnée disponible tirée d'études cliniques publiées, contrôlées ou non contrôlées ou de revues publiées étudiant le bénéfice d'un traitement par fosfomycine par voie orale et/ou les risques éventuels d'un traitement par fosfomycine chez les patientes souffrant de bactériurie asymptomatique. Dans l'ensemble, compte tenu du manque de données sur l'efficacité pour cette indication, du profil de sécurité de la fosfomycine et de l'état pathologique, le rapport bénéfice/risque d'un traitement par fosfomycine par voie orale de la bactériurie asymptomatique est considéré comme négatif.

- **Syndrome urétérovésical bactérien aigu**

Aucune donnée pertinente n'est disponible pour étayer un rapport bénéfice/risque positif en faveur de l'utilisation de la fosfomycine pour cette indication. Ainsi, l'efficacité n'est pas établie pour cette indication et le rapport bénéfice/risque est donc négatif.

- **Urétrite non spécifique**

En raison du manque de données disponibles pour étayer l'utilisation de la fosfomycine trométamol dans l'urétrite non spécifique et compte tenu du fait que le spectre des agents pathogènes de l'urétrite non gonococcique n'est pas sensible à la fosfomycine, le CHMP a conclu que l'efficacité n'est pas établie pour cette indication et que le rapport bénéfice/risque est négatif.

- **Infections récurrentes des voies urinaires**

D'après les réponses des titulaires d'AMM, l'utilisation à long terme (6 à 12 mois) de la fosfomycine n'est pas considérée comme étayée pour la prévention des infections récurrentes des voies urinaires inférieures. Aucune donnée d'efficacité convaincante ou de pharmacocinétique/pharmacodynamique n'a été identifiée à l'appui de cette indication à doses multiples. Ainsi, l'efficacité n'est pas établie pour cette indication et le rapport bénéfice/risque est donc négatif.

- **Prophylaxie périprocédurale (indication générale)**

La vue d'ensemble des données scientifiques disponibles indique que les preuves ne sont pas suffisantes pour étayer l'indication générale «Prophylaxie périprocédurale des infections des voies urinaires avant les procédures de diagnostic chirurgicales et transurétrales» en raison des limites méthodologiques et des différents dosages utilisés dans les études concernées. Par conséquent, l'efficacité n'est pas établie pour cette indication et le rapport bénéfice/risque est négatif en ce qui concerne l'utilisation de la fosfomycine par voie orale selon des schémas posologiques multiples.

- **Infections aiguës non compliquées des voies urinaires chez l'enfant**

Les données tirées d'essais cliniques présentant une qualité méthodologique acceptable sont actuellement insuffisantes pour justifier le traitement des infections aiguës non compliquées des voies urinaires chez les enfants âgés de 6 à 12 ans par une dose unique de 2 g de fosfomycine trométamol. En outre, les conditions nécessaires pour extrapoler aux enfants les données disponibles concernant les adultes ne sont pas remplies. Ainsi, l'efficacité n'est pas établie pour cette indication et le rapport bénéfice/risque est négatif.

- **Bactériurie asymptomatique et cystite aiguë pendant la grossesse**

Les preuves issues des études cliniques concernant l'administration de fosfomycine par voie orale dans la sous-population des femmes enceintes sont actuellement trop limitées, tant en ce qui concerne la sécurité que l'efficacité, pour établir un rapport bénéfice/risque positif qui justifierait une mention à la rubrique 4.1. En outre, il n'y a pas suffisamment de preuves disponibles pour déterminer une durée et une dose de traitement appropriées. Ainsi, l'efficacité n'est pas établie pour cette indication et le rapport bénéfice/risque est négatif.

En raison de divergences substantielles dans la rubrique 4.3 des différents produits, le CHMP a revu la date actuelle disponible et a harmonisé les contre-indications associées à l'utilisation de la fosfomycine trométamol. Il a également examiné les données existantes sur les effets indésirables observés avec l'utilisation de la fosfomycine trométamol. Le CHMP est convenu qu'il est possible de réduire ces risques à un minimum par des mises en garde et des recommandations adéquates dans les informations sur le produit. Enfin, des modifications ont été apportées aux rubriques 5.1 et 5.2 pour tenir compte des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques actuelles, notamment les points de rupture des tests de sensibilité et la prévalence de la résistance acquise.

En conclusion, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine trométamol 3 g, granulés pour solution buvable, demeure positif dans des conditions normales d'utilisation, compte tenu des modifications convenues des informations sur le produit définies à l'annexe III de l'avis. Les autorisations de mise sur le marché doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP a également conclu qu'en raison de la suppression de l'indication «*Infections aiguës non compliquées des voies urinaires chez l'enfant*», les AMM des produits contenant des granulés de fosfomycine 2 g devraient être suspendues sous réserve des conditions de la levée de la suspension des autorisations de mise sur le marché énoncées à l'annexe V de l'avis.

Fosfomycine calcique par voie orale

La fosfomycine calcique est approuvée pour le traitement des infections des voies urinaires, des infections gastro-intestinales non compliquées et des infections dermatologiques. Selon le RCP, la dose pour les trois indications chez l'adulte est de 500 mg – 1 g toutes les 8 heures (1 à 2 gélules ou 2 à 4 cuillères à soupe de 5 ml de suspension toutes les 8 heures).

En raison des différences au niveau des propriétés pharmacocinétiques, le volume de données existantes concernant la sécurité et l'efficacité de la fosfomycine trométamol qui peuvent être extrapolées à la fosfomycine calcique est limité. Les données sur la dose recommandée de fosfomycine trométamol ne sont pas applicables à la fosfomycine calcique en raison de leurs propriétés pharmacocinétiques différentes. En outre, il n'existe aucune donnée justifiant la recommandation posologique mentionnée pour la fosfomycine calcique (doses multiples).

Les données soumises concernant la concentration de fosfomycine calcique dans l'urine sont extrapolées à partir des données publiées pour la fosfomycine trométamol et doivent donc être interprétées avec prudence.

En ce qui concerne les données de sécurité soumises, on peut supposer que le profil de sécurité de la fosfomycine trométamol est similaire à celui de la fosfomycine calcique, avec peut-être davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux dus à une plus faible absorption de la fosfomycine calcique.

Pour les indications «*Infections gastro-intestinales non compliquées et infections dermatologiques*», il n'existe aucune donnée clinique sur l'efficacité et la sécurité de la fosfomycine calcique ni sur un schéma posologique approprié. La fosfomycine trométamol n'étant pas approuvée pour ces indications, l'extrapolation des données de la fosfomycine trométamol à la fosfomycine calcique n'est pas possible. Dans l'ensemble, il y a lieu de conclure qu'à l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée disponible

étayant l'utilisation de la fosfomycine calcique pour le traitement des infections gastro-intestinales et dermatologiques.

Compte tenu du manque de données sur l'efficacité et la sécurité pour les indications de traitement des infections gastro-intestinales et dermatologiques, le CHMP conclut que le rapport bénéfice/risque est négatif dans ce cas.

En ce qui concerne l'indication «Traitement des infections non compliquées des voies urinaires chez la femme», bien que les données disponibles sur la pharmacocinétique et l'efficacité de la fosfomycine calcique soient limitées, le CHMP a conclu que, compte tenu des données disponibles et du profil de sécurité positif de la fosfomycine calcique, il existe suffisamment de preuves pour établir un rapport bénéfice/risque positif pour cette indication. Toutefois, en raison des limitations que présentent les données disponibles, les autorisations de mise sur le marché des produits contenant de la fosfomycine calcique pour le traitement des infections non compliquées des voies urinaires sont subordonnées à la présentation de données supplémentaires permettant de mieux caractériser le profil pharmacocinétique, y compris la confirmation de la dose appropriée et de l'efficacité de la fosfomycine calcique pour le traitement des infections non compliquées des voies urinaires chez la femme adulte (voir annexe IV du présent avis).

Les TAMM de médicaments contenant de la fosfomycine calcique s'engagent:

- à fournir à l'autorité nationale compétente les résultats de l'étude pharmacocinétique et de l'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique/pharmacocinétique de population prévues dans les 16 mois suivant la fin de la procédure de saisine et avant le début de l'essai de non-infériorité;
- à fournir à l'autorité nationale compétente le protocole d'étude final pour l'essai de non-infériorité dans l'indication «Infections non compliquées des voies urinaires chez la femme adulte» dans les 18 mois suivant la finalisation de la procédure de saisine en tenant compte des résultats de l'étude pharmacocinétique et de l'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique/pharmacocinétique de population. Le protocole d'étude final doit être soumis avant le début de l'essai de non-infériorité.

Pour la fosfomycine trométamol, l'évaluation de l'indication «Infection aiguë non compliquée des voies urinaires chez l'enfant» s'est conclue par un rapport bénéfice/risque négatif, car il n'y avait pas suffisamment de preuves cliniques pour étayer son utilisation chez les enfants. Étant donné qu'aucune autre donnée n'a été fournie pour la fosfomycine calcique dans cette population, le rapport bénéfice/risque pour le traitement des infections non compliquées des voies urinaires chez l'enfant par la fosfomycine calcique est négatif.

Fosfomycine par voie intramusculaire

Ce médicament est indiqué dans le traitement des infections des voies génito-urinaires, des voies respiratoires et des tissus causées par des micro-organismes sensibles à la fosfomycine (RCP – Fosfocine).

Cependant, aucune donnée clinique pertinente (y compris la pharmacocinétique, l'efficacité et la sécurité) n'a été soumise pour étayer cette voie d'administration de la fosfomycine lors de la saisine et les preuves font défaut concernant l'administration intramusculaire de la fosfomycine. Les données disponibles pour l'application intramusculaire de la fosfomycine sont très peu nombreuses et, de ce fait, l'application intramusculaire de la fosfomycine n'est pas étayée de manière satisfaisante par les résultats publiés à ce jour.

Compte tenu de tout ce qui précède, le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine par voie intramusculaire est considéré comme négatif. Par conséquent, le CHMP recommande la suspension des

autorisations de mise sur le marché des produits à base de fosfomycine par voie intramusculaire sous réserve des conditions de levée de la suspension de l'autorisation de mise sur le marché énoncées à l'annexe V de l'avis.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments contenant de la fosfomycine.
- Le CHMP a examiné la totalité des données, y compris les réponses soumises par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché par écrit et lors d'une explication orale, ainsi que les résultats d'une consultation avec le groupe de travail sur les maladies infectieuses.

Fosfomycine, poudre pour solution pour perfusion (fosfomycine par voie intraveineuse)

- Compte tenu des données cliniques disponibles et d'un profil de sécurité acceptable, le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine, poudre pour solution pour perfusion (fosfomycine par voie intraveineuse), reste positif pour le traitement des infections compliquées des voies urinaires, de l'endocardite infectieuse, des infections osseuses et articulaires, de la pneumonie d'origine nosocomiale, y compris la pneumonie associée à la ventilation, des infections compliquées de la peau et des tissus mous, de la méningite bactérienne, des infections intra-abdominales compliquées et de la bactériémie survenant en association avec les infections précitées ou suspectée d'être associée à celles-ci lorsqu'il est jugé inapproprié d'utiliser des agents antibactériens habituellement recommandés pour leur traitement initial.
- Le CHMP a estimé que les données disponibles étaient suffisantes pour étayer des révisions du schéma posologique de la fosfomycine par voie intraveineuse pour les différentes indications et sous-populations de patients approuvées, ainsi que la nécessité d'harmoniser la rubrique sur les mises en garde particulières, y compris la nécessité d'ajouter de nouvelles mises en garde relatives aux combinaisons thérapeutiques et au risque de surcharge sodique. Le CHMP a également examiné les données existantes sur les effets indésirables observés avec l'utilisation de la fosfomycine par voie intraveineuse et a conclu qu'il était possible de réduire ces risques à un minimum par des mises en garde et des recommandations appropriées dans les informations sur le produit. Il a également estimé que les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques contenues dans les informations sur le produit devaient aussi être mises à jour.

Fosfomycine trométamol, granulés pour solution buvable (2 g et 3 g)

- En ce qui concerne la fosfomycine trométamol 3 g, granulés pour solution buvable, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque reste positif pour le traitement de la cystite aiguë non compliquée chez les femmes et les adolescentes. Le CHMP a également constaté le caractère approprié d'une dose unique de fosfomycine trométamol 3 g pour cette indication. Les données actuelles sont insuffisantes pour établir un rapport bénéfice/risque positif pour le traitement des infections aiguës non compliquées des voies urinaires chez les enfants âgés de 6 à 12 ans avec une dose unique de fosfomycine trométamol 2 g. Par conséquent, le CHMP a conclu qu'il y avait lieu de suspendre les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des granulés de fosfomycine 2 g. Pour lever la suspension, le TMM doit soumettre des preuves scientifiques appropriées pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif du médicament, quelle que soit l'indication.
- Le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque de l'indication «Antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale chez l'homme adulte» est

positif à condition que le ou les titulaire(s) de l'autorisation de mise sur le marché caractérisent davantage la posologie à deux doses en produisant des preuves supplémentaires de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique de la fosfomycine trométamol 3 g avec ce schéma posologique pour cette indication.

- Le CHMP a conclu à l'harmonisation des contre-indications associées à l'utilisation de la fosfomycine trométamol. Il a également examiné les données existantes sur les effets indésirables observés avec l'utilisation de la fosfomycine trométamol, granulés pour solution buvable, et a conclu qu'il était possible de réduire ces risques à un minimum par des mises en garde et des recommandations appropriées dans les informations sur le produit. Il a également estimé que les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques contenues dans les informations sur le produit devaient aussi être mises à jour.

Fosfomycine calcique par voie orale

- En ce qui concerne la fosfomycine calcique par voie orale, le CHMP a conclu qu'au vu de toutes les données disponibles, l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies pour les indications «Traitement des infections gastro-intestinales et dermatologiques» et que le rapport bénéfice/risque est donc négatif dans ce cas. En ce qui concerne le traitement des infections non compliquées des voies urinaires chez la femme, le rapport bénéfice/risque demeure positif pour cette indication, sous réserve que les autorisations de mise sur le marché soient assorties d'une condition visant à mieux caractériser le profil pharmacocinétique et à confirmer l'efficacité de la fosfomycine calcique pour le traitement des infections non compliquées des voies urinaires chez la femme adulte.

Fosfomycine par voie intramusculaire

- Compte tenu de l'insuffisance des données permettant d'établir l'efficacité et la sécurité, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque est négatif pour la fosfomycine par voie intramusculaire et qu'il y a lieu de suspendre les autorisations de mise sur le marché des médicaments. Pour lever la suspension, le TMM doit soumettre des preuves scientifiques appropriées pour démontrer un rapport bénéfice/risque positif du médicament, quelle que soit l'indication.

Avis du CHMP

Au vu des éléments qui précèdent, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine, poudre pour solution pour perfusion, reste positif, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit.

Au vu des éléments qui précèdent, le comité estime également que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine 3 g, granulés pour solution buvable, reste positif, sous réserve des modifications convenues des informations sur le produit ainsi que de l'introduction d'une condition dans l'autorisation de mise sur le marché. Afin d'étayer davantage la posologie à deux doses, dans l'indication «Antibioprophylaxie périopératoire pour la biopsie de la prostate par voie transrectale», par la production de preuves supplémentaires relatives à la pharmacocinétique et à la pharmacodynamique de la fosfomycine trométamol avec ce schéma posologique pour cette indication, le ou les titulaire(s) d'une autorisation de mise sur le marché doivent réaliser une étude de phase I comprenant des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques auprès de volontaires sains et en soumettre les résultats.

En conséquence, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour la fosfomycine, poudre pour solution pour perfusion, et pour la fosfomycine 3 g, granulés pour solution buvable.

En outre, compte tenu de ce qui précède, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine calcique par voie orale demeure favorable, sous réserve de l'introduction d'une condition dans l'autorisation de mise sur le marché, pour le traitement des infections non compliquées des voies urinaires chez la femme adulte. Afin de mieux caractériser le profil pharmacocinétique et l'efficacité de la fosfomycine calcique dans le traitement des infections non compliquées des voies urinaires chez la femme, le ou les titulaire(s) d'une autorisation de mise sur le marché doivent réaliser une étude pharmacocinétique comprenant des analyses pharmacocinétiques de population ainsi que des analyses pharmacocinétiques/pharmacodynamiques et un essai de non-infériorité dans l'indication des infections non compliquées des voies urinaires chez la femme adulte, et en présenter les résultats.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour la fosfomycine calcique par voie orale.

En outre, le comité considère également que le rapport bénéfice/risque de la fosfomycine par voie intramusculaire et de la fosfomycine 2 g, granulés pour solution buvable, n'est pas favorable.

En conséquence, conformément à l'article 116 de la directive 2001/83/CE, le comité recommande la suspension des autorisations de mise sur le marché de la fosfomycine par voie intramusculaire et de la fosfomycine 2 g, granulés pour solution buvable.

Pour que la suspension de l'autorisation de mise sur le marché de la fosfomycine par voie intramusculaire soit levée, le ou les titulaire(s) de d'une autorisation de mise sur le marché doivent présenter des preuves scientifiques appropriées visant à démontrer un rapport bénéfice/risque positif du médicament, quelle que soit l'indication.

Pour que la suspension des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la fosfomycine 2 g, granulés pour solution buvable, soit levée, le ou les TMM doivent présenter des preuves scientifiques appropriées visant à démontrer un rapport bénéfice/risque positif du médicament, quelle que soit l'indication.