

Παράρτημα ΙΙ

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας ή την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, ανάλογα με την περίπτωση

Επιστημονικά πορίσματα

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης των προϊόντων με βάση πολυμυξίνη (βλ. Παράρτημα Α και Παράρτημα Ι)

Η εμφάνιση πολυανθεκτικών στα φάρμακα αρνητικών κατά Gram βακτηρίων τα οποία προκαλούν νοσοκομειακές λοιμώξεις αποτελεί εντεινόμενο πρόβλημα σε παγκόσμιο επίπεδο. Εξαιτίας των περιορισμένων θεραπευτικών επιλογών έχει αυξηθεί η χρήση της κολιστίνης, ενός αντιβιοτικού της κατηγορίας των πολυμυξινών, το οποίο έχει αναπτυχθεί εδώ και μια 50ετία και έχει διατηρήσει τη δραστηριότητά του έναντι διαφόρων πολυανθεκτικών στα φάρμακα παθογόνων. Η διατήρηση της δραστηριότητάς του οφείλεται ενδεχομένως στη χρήση του μόνο παρεντερικά, λόγω της ύπαρξης ασφαλέστερων και λιγότερο νευροτοξικών και νεφροτοξικών θεραπευτικών επιλογών. Ως εκ τούτου, οι διαθέσιμες προκλινικές και κλινικές φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές πληροφορίες είναι περιορισμένες, οι πληροφορίες προϊόντος δεν έχουν επικαιροποιηθεί σημαντικά στο εν τω μεταξύ και τα δοσολογικά σχήματα που χρησιμοποιούνται επί του παρόντος δεν βασίζονται σε τεκμηριωμένα φαρμακοκινητικά/φαρμακοδυναμικά δεδομένα. Πράγματι, από την πρόσφατη κλινική εμπειρία και την ιατρική βιβλιογραφία προκύπτει ότι είναι επιτακτική η ανάγκη επικαιροποίησης των πληροφοριών προϊόντος, και ιδίως των ενδείξεων, των συστάσεων δοσολογίας και των φαρμακοκινητικών/φαρμακοδυναμικών πληροφοριών, όπως άλλωστε υποδεικνύεται σε πρόσφατες αναφορές περί μειωμένης αποτελεσματικότητας, αλλά και από την εμφάνιση αντοχής στην κολιστίνη, ιδίως όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Επιπλέον, οι διαφορές στις μονάδες έκφρασης που χρησιμοποιούνται ανά τον κόσμο για την περιεκτικότητα και τη δοσολογία των προϊόντων κολιστίνης ενδέχεται να οδηγήσουν σε χορήγηση εσφαλμένης αγωγής, θέτοντας σε κίνδυνο τους ασθενείς.

Οι πολυμυξίνες συγκαταλέγονται επί του παρόντος μεταξύ των αντιμικροβιακών παραγόντων κρίσιμης σημασίας. Δεδομένης της σπουδαιότητας της διαθεσιμότητας δραστικών και ασφαλών αντιβιοτικών για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της επεκτεινόμενης αντοχής στα αντιμικροβιακά, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK στις 16 Σεπτεμβρίου 2013, ζητώντας από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να γνωμοδοτήσει αφενός σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων με βάση πολυμυξίνη και, αφετέρου, ως προς τη σκοπιμότητα λήψης ρυθμιστικών μέτρων.

Η CHMP έκρινε ότι υπήρχε μεγαλύτερη ιατρική ανάγκη για τα παρεντερικά και τα εισπνεόμενα προϊόντα υψηλής δόσης και ότι η εξέταση πρέπει να περιοριστεί αποκλειστικά στα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα. Αντικείμενο της διαδικασίας εξέτασης αποτελούν προϊόντα εγκεκριμένα μέσω εθνικής διαδικασίας και ένα κεντρικά εγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, το Colobreathe (ξηρή κόνις για εισπνοή), το οποίο έλαβε άδεια κυκλοφορίας τον Φεβρουάριο του 2012. Στο πλαίσιο της αξιολόγησής της, η CHMP εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, μεταξύ των οποίων τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας κατά τη διαδικασία, και ζήτησε τη γνώμη της ομάδας εργασίας φαρμακοκινητικής και της ομάδας εργασίας για τις λοιμώξεις νόσους.

Οι πολυμυξίνες αποτελούν μια ομάδα φυσικών αντιβιοτικών τα οποία παράγονται από το βακτήριο *Paenibacillus polymyxa*. Έγκριση κλινικής χρήσης στην ΕΕ έχει λάβει μόνο η πολυμυξίνη Ε (γνωστή ως κολιστίνη). Στην κλινική πρακτική χρησιμοποιούνται δύο μορφές της κολιστίνης: η θειική κολιστίνη και το μικροβιολογικά αδρανές προφάρμακό της, η νατριούχος κολιστιμεθάτη (CMS). Η CMS αναπτύχθηκε για παρεντερική χρήση και εισπνοή λόγω των σχετικά υψηλών επιπέδων τοξικότητας της κολιστίνης που συνδέονται με την παρεντερική χορήγησή της. Η CMS για παρεντερική χρήση ενδείκνυται για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων που προκαλούνται από θετικά κατά Gram παθογόνα, η δε εισπνεόμενη CMS ενδείκνυται για την αντιμετώπιση χρόνιων πνευμονικών λοιμώξεων από *P. aeruginosa* σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

Αφού εξετάσε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η CMS και η κολιστίνη αποτελούν για τους συνταγογράφους θεραπευτικές επιλογές κρίσιμης σημασίας για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά στα φάρμακα αρνητικά κατά Gram παθογόνα. Κατόπιν εξέτασης μεγάλου αριθμού φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών μελετών σε συνδυασμό με δεδομένα από την κλινική εμπειρία, η CHMP έκρινε ότι, βάσει της κλινικής εμπειρίας και των ισχυουσών θεραπευτικών κατευθυντήριων γραμμών, τα διαθέσιμα δεδομένα επαρκούν για την τεκμηρίωση της αναθεώρησης της ένδειξης τόσο για τα παρεντερικά όσο και για τα εισπνεόμενα προϊόντα. Συμφωνήθηκε ότι η κολιστίνη μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς ηλικιακούς περιορισμούς, αλλά μόνο για τη θεραπεία σοβαρών λοιμώξεων. Μια βασική ανησυχία αφορά τη διατήρηση της αποτελεσματικότητας της κολιστίνης έναντι των πολυανθεκτικών στα φάρμακα παθογόνων και την αποφυγή της εμφάνισης ανθεκτικών οργανισμών λόγω φυσικής επιλογής κατά τη μονοθεραπεία. Συνεπώς, η CHMP ενέκρινε συστάσεις για τη συγχορήγηση της παρεντερικής κολιστίνης μαζί με άλλα αντιβιοτικά. Η παράγραφος σχετικά με τη δοσολογία και τον τρόπο χορήγησης αναθεωρήθηκε στο σύνολό της, για όλους τους υποπληθυσμούς ασθενών, προκειμένου να προσδιοριστούν τα βέλτιστα δοσολογικά σχήματα για την επίτευξη συγκεντρώσεων στο πλάσμα μεγαλύτερων από τις κρίσιμες ελάχιστες ανασταλτικές συγκεντρώσεις. Εν προκειμένω, η CHMP έκρινε σκόπιμη τη χορήγηση δόσης εφόδου ώστε να διασφαλιστεί η επίτευξη συγκεντρώσεων στο πλάσμα άνω της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης. Επειδή, ωστόσο, τα δεδομένα για ορισμένους πληθυσμούς ασθενών ήταν εξαιρετικά περιορισμένα, δεν ήταν δυνατόν να διατυπωθούν αξιόπιστες συστάσεις για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, ασθενείς υπό θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Εξίσου περιορισμένα ήταν και τα δεδομένα για τους παιδιατρικούς ασθενείς.

Η CHMP εξέτασε τους βέλτιστους τρόπους έκφρασης της περιεκτικότητας και της δόσης των προϊόντων που περιέχουν πολυμυξίνη και εξέφρασε τη γνώμη ότι, δεδομένης της καθιερωμένης χρήσης των διεθνών μονάδων (IU) στην κλινική πρακτική της ΕΕ και στην ευρωπαϊκή και βρετανική φαρμακοποιία, στις πληροφορίες προϊόντος της CMS στην ΕΕ πρέπει να συνεχιστεί η χρήση των διεθνών μονάδων. Πάντως, η CHMP κατήρτισε έναν πίνακα μετατροπής των δόσεων CMS σε IU, των δόσεων CMS σε mg και των δόσεων CBA σε mg, ώστε να γίνουν γνωστοί οι διάφοροι τρόποι έκφρασης της περιεκτικότητας και της δοσολογίας και να διευκολυνθούν οι συνταγογράφοι που αντλούν πρόσθετες πληροφορίες από τη βιβλιογραφία.

Η CHMP εξέτασε επίσης τα δεδομένα σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται με την κολιστίνη και συμφώνησε ότι η παρεντερική χρήση της κολιστίνης σχετίζεται με νεφροτοξικότητα και νευροτοξικότητα, όμως έκρινε ότι οι κίνδυνοι αυτοί πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της υποκείμενης νόσου και του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας λόγω της θεραπευόμενης πάθησης, καθώς και ότι μπορούν να μετριασθούν ικανοποιητικά μέσω σχετικής διατύπωσης στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ). Τέλος, πραγματοποιήθηκαν εκτενείς αναθεωρήσεις προκειμένου να αποτυπωθούν τα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα, περιλαμβανομένης μιας επικαιροποίησης των ορίων ευαισθησίας που καθορίστηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST) και του καταλόγου των ευαίσθητων ειδών. Αντίστοιχες αλλαγές πραγματοποιήθηκαν και στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Συμπερασματικά, η CHMP είναι της γνώμης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων με βάση πολυμυξίνη που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραμένει θετική, υπό την προϋπόθεση της πραγματοποίησης ανάλογων τροποποιήσεων στις πληροφορίες προϊόντος, όπως παρατίθενται στο Παράρτημα III της γνώμης. Όσον αφορά το κεντρικά εγκεκριμένο προϊόν Colobreathe, η CHMP έκρινε ότι οι πληροφορίες προϊόντος είναι επίκαιρες και ότι δεν χρειάζονται αναθεώρηση.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα I. Οι σχετικές παράγραφοι της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης αναφέρονται στο Παράρτημα III της

γνώμης. Όσον αφορά το Colobreathe, το οποίο αναφέρεται στο Παράρτημα Α, η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας χωρίς καμία τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας.

Λόγοι για τη διατήρηση και την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας, ανάλογα με την περίπτωση

Εκτιμώντας ότι

- τα υφιστάμενα προκλινικά και κλινικά δεδομένα και οι πληροφορίες προϊόντος – περιλαμβανομένων των ενδείξεων, των συστάσεων δοσολογίας και των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών πληροφοριών για τα προϊόντα με βάση πολυμυξίνη στην ΕΕ– δεν έχουν επικαιροποιηθεί και δεν βασίζονται σε αξιόπιστα δεδομένα, όπως υποδεικνύεται σε πρόσφατες αναφορές περί μειωμένης αποτελεσματικότητας και εμφάνισης αντοχής στην κολιστίνη,
- η CHMP αξιολόγησε τη σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων με βάση πολυμυξίνη σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, εξετάζοντας όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, περιλαμβανομένων των απαντήσεων που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας κατά τη διαδικασία και των εισηγήσεων της ομάδας εργασίας φαρμακοκινητικής και της ομάδας εργασίας για τις λοιμώδεις νόσους,
- η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η νατριούχος κολιστιμεθάτη και η κολιστίνη αποτελούν για τους συνταγογράφους θεραπευτικές επιλογές κρίσιμης σημασίας για τη θεραπεία λοιμώξεων που προκαλούνται από πολυανθεκτικά στα φάρμακα αρνητικά κατά Gram παθογόνα,
- η CHMP έκρινε ότι η δόση και η περιεκτικότητα των προϊόντων με βάση πολυμυξυλίνη πρέπει να συνεχίσουν να εκφράζονται σε διεθνείς μονάδες,
- η CHMP θεωρεί ότι, βάσει της κλινικής εμπειρίας και των ισχυουσών θεραπευτικών κατευθυντήριων γραμμών, τα διαθέσιμα δεδομένα επαρκούν για την τεκμηρίωση της αναθεώρησης της ένδειξης τόσο για τα παρεντερικά όσο και για τα εισπνεόμενα φαρμακευτικά προϊόντα,
- η CHMP έκρινε ότι οι κίνδυνοι νεφροτοξικότητας και νευροτοξικότητας που παρατηρούνται με την κολιστίνη στην παρεντερική χρήση πρέπει να σταθμίζονται έναντι του κινδύνου της υποκείμενης νόσου και του υψηλού ποσοστού θνησιμότητας λόγω της θεραπευόμενης πάθησης, καθώς και ότι μπορούν να μετριασθούν ικανοποιητικά μέσω της συμπερίληψης προειδοποιήσεων και συστάσεων στην ΠΧΠ,
- η CHMP πραγματοποίησε εκτενείς αναθεωρήσεις της ΠΧΠ προκειμένου να αποτυπωθούν τα ισχύοντα φαρμακοκινητικά και φαρμακοδυναμικά δεδομένα, περιλαμβανομένης μιας επικαιροποίησης των ορίων ευαισθησίας που καθορίστηκαν από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή Δοκιμής της Ευαισθησίας σε Αντιμικροβιακούς Παράγοντες (EUCAST) και του καταλόγου των ευαίσθητων ειδών,

η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων με βάση πολυμυξίνη που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διαδικασίας παραμένει θετική υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, λαμβάνοντας υπόψη τις εγκριθείσες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος, ανάλογα με την περίπτωση.