

Annexe II

Conclusions scientifiques et motifs du maintien des autorisations de mise sur le marché ou de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché, le cas échéant

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique des produits à base de polymyxine (voir Annexe A et Annexe I)

L'émergence de bactéries à Gram négatif multirésistantes à l'origine d'infections nosocomiales constitue un problème croissant dans le monde entier. Les alternatives thérapeutiques limitées ont entraîné une augmentation de l'utilisation clinique de la colistine, un antibiotique de la famille des polymyxines développé il y a plus de 50 ans et qui a conservé son activité contre un certain nombre de pathogènes multirésistants. La raison de cette augmentation pourrait venir de son utilisation limitée par voie parentérale, du fait de l'existence d'alternatives thérapeutiques plus sûres, moins neurotoxiques et néphrotoxiques. En conséquence, les informations précliniques et cliniques pharmacocinétiques (PC) et pharmacodynamiques (PD) existantes sont limitées. Au fil des années les informations sur le produit n'ont subi aucune mise à jour importante et les posologies utilisées aujourd'hui ne sont pas fondées sur des données PC/PD fiables. En effet, l'expérience clinique récente et la littérature médicale pointent du doigt le besoin urgent de mise à jour des informations sur le produit, en particulier, les indications, les recommandations de posologie et les informations PC/PD, comme le soulignent de récents rapports d'efficacité suboptimale et l'émergence d'une résistance à la colistine, en particulier lors d'une utilisation en monothérapie. De plus, les différences à travers le monde quant à l'expression du dosage et de la dose des produits contenant de la colistine peuvent entraîner des erreurs de médication et mettre les patients en danger.

Les polymyxines sont actuellement comprises dans la liste des antimicrobiens d'importance cruciale. Compte tenu de l'importance de garantir la disponibilité d'antibiotiques efficaces et sûrs afin de répondre efficacement à la menace posée par la propagation de la résistance aux antimicrobiens, la Commission européenne a entamé, le 16 septembre 2013, une procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, demandant au CHMP d'émettre un avis sur le rapport bénéfice/risque des produits à base de polymyxine et sur le besoin de mesures réglementaires.

Le CHMP a estimé que le besoin médical était le plus important pour une utilisation par voie parentérale et par inhalation des produits fortement dosés et que la portée du réexamen doit se limiter à ces médicaments. Le champ d'application de la procédure comprend les médicaments autorisés selon la procédure nationale et un médicament autorisé selon la procédure centralisée, Colobreathe (poudre sèche à inhaler), autorisé en février 2012. Dans cette évaluation, le CHMP a examiné toutes les données disponibles, y compris les soumissions par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché au cours de la procédure et a consulté le groupe de travail sur la pharmacocinétique et le groupe de travail sur les maladies infectieuses.

Les polymyxines sont un groupe d'antibiotiques naturels produits par la bactérie *Paenibacillus polymyxa*. Seule la polymyxine E (dénommée colistine) est approuvée pour une utilisation clinique dans l'UE. Deux formes de la colistine sont utilisées à des fins cliniques: le sulfate de colistine et sa prodrogue microbiologiquement inactive, le colistiméthate de sodium (CMS). La colistine présente un niveau de toxicité relativement élevé associé à une administration parentérale et le CMS a donc été développé pour les utilisations par voie parentérale et par inhalation. Le CMS destiné à une utilisation par voie parentérale est indiqué dans le traitement des infections graves induites par des pathogènes à Gram négatif et le CMS destiné à une utilisation par inhalation est indiqué dans la gestion des infections pulmonaires chroniques dues à *P. aeruginosa* chez les patients atteints de fibrose kystique.

Après examen de toutes les données disponibles, le CHMP a estimé que le CMS et la colistine représentent une solution capitale dans l'arsenal thérapeutique à disposition des prescripteurs dans le cadre du traitement des infections causées par des pathogènes à Gram négatif multirésistants. De nombreuses études PC/PD ont été examinées ainsi que des données issues de l'expérience clinique. Le

CHMP a estimé que les données disponibles sont suffisantes pour étayer les révisions des produits indiqués pour une utilisation par voie parentérale et par inhalation, conformément à l'expérience clinique et aux lignes directrices thérapeutiques actuelles. Il a été convenu que la colistine peut être utilisée sans restriction d'âge, mais uniquement dans le traitement des infections graves. Un principal sujet de préoccupation est de maintenir l'efficacité de la colistine contre les pathogènes multirésistants et d'éviter l'apparition d'une résistance résultant d'une monothérapie. Par conséquent, le CHMP a approuvé les recommandations de co-administrer la colistine par voie parentérale avec d'autres antibiotiques. La rubrique «Posologie et mode d'administration» a également été révisée dans sa totalité, pour toutes les sous-populations de patients, afin de définir les régimes de traitement optimal permettant d'obtenir des concentrations plasmatiques supérieures aux concentrations minimales inhibitrices critiques. En particulier, le CHMP a estimé qu'une dose de charge doit être administrée, pour garantir des concentrations plasmatiques supérieures à la concentration minimale inhibitrice déterminée à partir de la toute première administration. Cependant, les données étaient extrêmement limitées dans certaines populations de patients et en conséquence, aucune recommandation ferme n'a pu être formulée pour les patients insuffisants rénaux, recevant une thérapie de remplacement rénal ou insuffisants hépatiques. Les données concernant les patients pédiatriques étaient aussi particulièrement limitées.

Le CHMP a examiné le meilleur moyen d'exprimer le dosage et la dose des produits contenant de la polymyxine et a estimé qu'étant donné l'utilisation établie des unités internationales (UI) dans la pratique clinique européenne et dans la pharmacopée européenne et britannique, les informations sur le produit de l'UE pour le CMS doivent continuer d'être exprimées en UI. Cependant, le CHMP a introduit une table de conversion des doses entre le CMS exprimé en UI, le CMS exprimé en mg et l'activité de la colistine base (ACB) exprimée en mg, pour faire prendre conscience des différentes façons d'exprimer le dosage et la dose et pour aider les prescripteurs ayant obtenu des informations supplémentaires de la littérature.

Le CHMP a également examiné les données relatives aux événements indésirables observés avec l'utilisation de la colistine et a convenu que l'utilisation de la colistine par voie parentérale est associée à une néphrotoxicité et à une neurotoxicité. Il a néanmoins estimé que ces risques doivent être contrebalancés par le risque de maladie sous-jacente et de mortalité élevée provenant des affections traitées et qu'ils peuvent être atténués de manière satisfaisante par des indications dans le RCP. Enfin, d'importantes révisions ont été faites pour refléter les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques actuelles, notamment une mise à jour des concentrations critiques de l'EUCAST et de la liste des espèces sensibles. Les modifications correspondantes ont été apportées aux notices.

En conclusion, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque des produits à base de polymyxine relevant du champ d'application de cette procédure demeure favorable, à conditions que, le cas échéant, des modifications soient apportées aux informations sur le produit définies à l'annexe III de l'avis. En ce qui concerne le produit Colobreathe autorisé selon la procédure centralisée, le CHMP a estimé que les informations sur le produit sont à jour et ne requièrent aucune révision.

Par conséquent, pour les médicaments mentionnés à l'annexe I, le CHMP a recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché, pour lesquels les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent à l'annexe III de l'avis. Pour Colobreathe, mentionné à l'annexe A, le CHMP a recommandé le maintien de l'autorisation de mise sur le marché, sans aucune modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché.

Motifs du maintien et de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché, le cas échéant

Considérant que:

- les données précliniques et cliniques existantes et les informations sur le produit comprenant les indications, les recommandations de posologie et les informations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques relatives aux produits à base de polymyxine dans l'UE ne sont pas à jour ou fondées sur des éléments fiables, comme le soulignent de récents rapports d'efficacité suboptimale et l'émergence d'une résistance à la colistine;
- le CHMP a effectué une évaluation du rapport bénéfice/risque des produits à base de polymyxine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, examinant toutes les données disponibles, y compris les réponses soumises par les titulaires d'autorisations de mises sur le marché au cours de la procédure et les recommandations des groupes de travail sur la pharmacocinétique et sur les maladies infectieuses;
- le CHMP a estimé que le colistiméthate sodique et la colistine représentent une alternative thérapeutique cruciale dans le cadre du traitement des infections causées par des pathogènes à Gram négatif multirésistants;
- le CHMP a estimé que le dosage et la dose des produits à base de polymyxine doivent continuer d'être exprimés en unités internationales;
- le CHMP a estimé que les données disponibles sont suffisantes pour étayer les révisions des produits indiqués pour une utilisation par voie parentérale et par inhalation, conformément à l'expérience clinique et aux lignes directrices thérapeutiques actuelles;
- le CHMP a estimé que les risques de néphrotoxicité et de neurotoxicité observés avec la colistine pour une utilisation par voie parentérale devraient être contrebalancés par le risque de maladie sous-jacente et de mortalité élevée provenant des affections traitées et qu'ils peuvent être atténués de manière satisfaisante par des mises en garde et des recommandations dans le RCP;
- le CHMP a procédé à d'importantes révisions du RCP pour refléter les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques actuelles, notamment à une mise à jour des concentrations critiques de l'EUCAST et de la liste des espèces sensibles.

En conséquence, le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits à base de polymyxine relevant du champ d'application de cette procédure demeure favorable dans des conditions normales d'utilisation, compte tenu des modifications convenues apportées aux informations sur le produit, le cas échéant.