

## **Allegato II**

**Conclusioni scientifiche e motivi del mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio o della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio, a seconda dei casi**

## Conclusioni scientifiche

**Riassunto generale della valutazione scientifica di medicinali contenenti polimixina** (vedere allegato A e allegato I)

L'emergenza di batteri Gram-negativi multiresistenti responsabili di infezioni nosocomiali rappresenta un problema crescente in tutto il mondo. La scarsità delle opzioni terapeutiche ha determinato un aumento dell'impiego di colistina, un antibiotico a base di polimixina sviluppato oltre 50 anni fa. Questo antibiotico è rimasto attivo contro una serie di patogeni multiresistenti, forse a causa del suo limitato uso per via parenterale, grazie all'esistenza di opzioni terapeutiche più sicure, meno neurotossiche e nefrotossiche. Di conseguenza, le informazioni di tipo farmacocinetico (PK) e farmacodinamico (PD) a livello preclinico e clinico sono limitate, le informazioni sul prodotto non sono state aggiornate in maniera significativa nel corso degli anni e i regimi posologici impiegati oggi non sono suffragati da dati PK/PD affidabili. Di fatto, l'esperienza clinica recente e la letteratura medica rilevano l'urgente necessità di aggiornare le informazioni sul prodotto, in particolare le indicazioni, le raccomandazioni relative al dosaggio e le informazioni PK/PD, come evidenziato da recenti relazioni sull'efficacia subottimale e l'emergenza di resistenza alla colistina, soprattutto se impiegata in monoterapia. Inoltre, le differenze presenti in tutto il mondo a livello di espressione della concentrazione e della dose dei medicinali a base di colistina possono comportare errori medici e mettere a rischio i pazienti.

Le polimixine sono attualmente elencate tra gli antimicrobici estremamente importanti. In vista dell'importanza di garantire la disponibilità di antibiotici efficaci e sicuri per rispondere in maniera efficiente alla minaccia posta dalla diffusione della resistenza agli antimicrobici, il 16 settembre 2013 la Commissione europea ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, richiedendo al CHMP di fornire un parere sul rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di polimixina e sulla necessità di applicare misure di regolamentazione.

Il CHMP ha deciso che l'esigenza medica era superiore nel caso dei medicinali in dosi elevate per uso parenterale e inalatorio e che l'ambito di applicazione della revisione doveva essere limitato a tali medicinali. L'ambito di applicazione della procedura comprende i medicinali autorizzati a livello nazionale e un medicinale autorizzato a livello centrale, Colobreathe (polvere asciutta per inalazione), che è stato autorizzato nel febbraio 2012. Nella sua valutazione, il CHMP ha rivisto tutti i dati disponibili, comprese le informazioni presentate dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio durante la procedura, e ha consultato il gruppo di lavoro per la farmacocinetica e il gruppo di lavoro per le malattie infettive.

Le polimixine sono un gruppo di antibiotici naturali prodotti dal batterio *Paenibacillus polymyxa*. Soltanto la polimixina E (detta "colistina") è autorizzata per l'impiego clinico nell'UE. Esistono due forme di colistina usate a livello clinico: colistina solfato e il suo profarmaco microbiologicamente inattivo, colistimetato di sodio (CMS). Colistina ha un livello di tossicità relativamente elevato in caso di somministrazione parenterale. Per questo motivo è stato sviluppato CMS da somministrare per via parenterale e inalatoria. CMS per uso parenterale è indicato per il trattamento di infezioni gravi causate da patogeni Gram-negativi, mentre CMS per uso inalatorio è indicato per il trattamento delle infezioni polmonari croniche causate da *P. aeruginosa* in pazienti con fibrosi cistica.

Dopo avere rivisto tutti i dati disponibili, il CHMP ha ritenuto che CMS e colistina rappresentino un'opzione terapeutica di importanza cruciale nel corredo disponibile ai medici prescriventi nel contesto del trattamento delle infezioni causate da patogeni Gram-negativi multiresistenti. È stato riesaminato un elevato numero di studi PK/PD, unitamente ai dati tratti dall'esperienza clinica, e il CHMP ha ritenuto che i dati disponibili siano sufficienti per corroborare le revisioni dell'indicazione relativa ai medicinali per uso parenterale e inalatorio, in linea con l'esperienza clinica e le attuali linee guida terapeutiche. È stato convenuto che colistina può essere utilizzata senza restrizioni di età ma soltanto

per il trattamento di infezioni gravi. Una delle principali preoccupazioni è preservare l'efficacia di colistina contro i patogeni multiresistenti ed evitare la selezione della resistenza dovuta alla monoterapia. Il CHMP ha pertanto concordato raccomandazioni per la somministrazione concomitante di colistina parenterale con altri antibiotici. Anche la sezione relativa a posologia e metodo di somministrazione è stata interamente rivista per tutte le sottopopolazioni di pazienti, al fine di definire i regimi terapeutici ottimali per raggiungere concentrazioni plasmatiche al di sopra delle concentrazioni minime inibitorie critiche. In particolare, il CHMP ha ritenuto che debba essere somministrata una dose di carico sufficiente a garantire concentrazioni plasmatiche superiori alla concentrazione minima inibitoria dalla prima somministrazione in assoluto. Tuttavia, per alcune popolazioni di pazienti i dati erano estremamente limitati; di conseguenza, non è stato possibile formulare raccomandazioni certe per pazienti con insufficienza renale, in terapia di sostituzione renale o con insufficienza epatica. Le informazioni disponibili erano particolarmente limitate anche nel caso dei pazienti pediatrici.

Il CHMP, dopo avere rivisto le modalità ottimali per esprimere la concentrazione e la dose dei medicinali contenenti polimixina, era del parere che fosse opportuno continuare a utilizzare come unità di misura le unità internazionali (UI), il cui uso è consolidato nella pratica clinica dell'UE e nella farmacopea europea e britannica. Tuttavia, il CHMP ha introdotto una tabella di conversione del contenuto di una dose, in cui la quantità di CMS è espressa in UI e in mg e la quantità di CBA è espressa in mg, al fine di richiamare l'attenzione sulle diverse modalità di espressione della concentrazione e della dose e di facilitare la ricerca di informazioni aggiuntive nella letteratura da parte dei medici prescriventi.

Il CHMP ha anche rivisto i dati sugli eventi avversi osservati con l'uso di colistina e ha concordato che la somministrazione di colistina per via parenterale è associata a nefrotossicità e neurotossicità, ma che tali rischi devono essere valutati rispetto al rischio della malattia in corso e dell'elevata mortalità delle condizioni trattate, e che tali rischi possono essere attenuati in maniera soddisfacente con l'aggiunta di avvertenze nell'RCP. Infine, sono state condotte ampie revisioni per tener conto dei dati farmacocinetici e farmacodinamici attuali, compreso un aggiornamento dei valori di demarcazione dell'EUCAST e dell'elenco delle specie suscettibili. Modifiche corrispondenti sono state apportate ai fogli illustrativi.

In conclusione, il CHMP è del parere che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di polimixina compreso nell'ambito di applicazione della presente procedura rimanga positivo, purché siano apportate, se del caso, le modifiche alle informazioni sul prodotto indicate nell'allegato III al parere. Quanto al medicinale autorizzato a livello centrale Colobreathe, il CHMP ha ritenuto che le informazioni sul prodotto siano aggiornate e non necessitino di revisione.

Pertanto, per i medicinali di cui all'allegato I, il CHMP ha raccomandato la variazione ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, per i quali si riportano nell'allegato III al presente parere le relative sezioni del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo. Per Colobreathe, cui si fa riferimento nell'allegato A, il CHMP ha raccomandato il mantenimento dell'autorizzazione all'immissione in commercio, senza variazioni ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### **Motivi per il mantenimento o la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, a seconda dei casi**

Considerato che

- i dati preclinici e clinici esistenti e le informazioni sul prodotto, comprese le indicazioni, le raccomandazioni posologiche e le informazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche per i medicinali a base di polimixina nell'UE, non sono aggiornate oppure non sono fondate su dati

affidabili, come evidenziato da recenti relazioni sull'efficacia subottimale e dall'emergenza di resistenza alla colistina;

- il CHMP ha condotto una valutazione del rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di polimixina di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, riesaminando tutti i dati disponibili, comprese le risposte trasmesse dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio durante la procedura e le raccomandazioni dei gruppi di lavoro per la farmacocinetica e le malattie infettive;
- il CHMP ha ritenuto che colistimetato di sodio e colistina rappresentino un'opzione terapeutica di importanza cruciale nel contesto del trattamento delle infezioni causate da patogeni Gram-negativi multiresistenti;
- il CHMP è del parere che le dosi e la concentrazione dei medicinali a base di polimixina debbano continuare a essere espressi in unità internazionali;
- il CHMP ha ritenuto che i dati disponibili siano sufficienti a corroborare le revisioni dell'indicazione relativa sia all'uso parenterale sia all'uso inalatorio dei medicinali, in linea con l'esperienza clinica e con le attuali linee guida terapeutiche;
- il CHMP ha considerato che i rischi di nefrotossicità e neurotossicità osservati con colistina per uso parenterale debbano essere valutati rispetto al rischio posto dalla malattia in corso e dall'elevato tasso di mortalità delle condizioni trattate, e che tali rischi possano essere attenuati in maniera soddisfacente con l'introduzione di avvertenze e raccomandazioni nell'RCP;
- il CHMP ha condotto ampie revisioni dell'RCP per tener conto dei dati farmacocinetici e farmacodinamici attuali, compreso un aggiornamento dei valori di demarcazione dell'EUCAST e dell'elenco delle specie suscettibili.

Di conseguenza, il comitato ha concluso che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti polimixina oggetto della presente procedura rimane positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto concordate, a seconda dei casi.