

## **Bilag II**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

### Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af lægemidler, der indeholder vancomycin (se bilag I)

Vancomycin er et antibiotikum af glykopeptidtypen, som blev godkendt for omkring 60 år siden. Dets hovedsagelig baktericide virkning udøves i det væsentlige ved hæmning af peptidoglycan-syntesen til cellevæggene. Vancomycins antibakterielle spektrum omfatter en bred vifte af patogene organismer, herunder *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* og *Clostridium difficile*.

Produkter indeholdende vancomycin fås i handelen som:

- pulver til injektions- eller infusionsvæske, opløsning (500 mg og 1000 mg) til intravenøs administration. For visse vancomycinholdige lægemidler er intraperitoneal og oral administration godkendt,
- samt kapsler til oral administration.

Vancomycinhydrochlorid defineres som hydrochloridsaltet af en blanding af beslægtede glykopeptider, hvis egenskaber er defineret i Ph. Eur monografi 1058 (aktuelt under revision). Det aktive stof udvindes hovedsagelig ved fermentering.

Vancomycins antibakterielle aktivitet begrænser sig til grampositive mikroorganismer. Intravenøst vancomycin anvendes hovedsagelig til behandling af alvorlige infektioner forårsaget af mikroorganismer med resistensmekanismer over for  $\beta$ -lactamantibiotika, især methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA), *koagulase-negative stafylokokker* (CoNS) og *enterokokker*, som ofte er tolerante over for  $\beta$ -lactamantibiotika. Det anvendes også hos patienter, der er allergiske over for penicilliner og cephalosporiner. Vancomycin administreres også oralt til behandling af infektioner med *Clostridium difficile* (CDI).

Vancomycins nuværende rolle i behandlingen af sådanne infektioner er dog blevet betvivlet på grund af en stigning i hyppigheden af heteroresistens og tolerance over for vancomycin, dets farmakodynamiske mangler (dvs. langsom baktericid aktivitet, forskelligartet vævspenetrering) og kliniske mangler (klinisk svigt indberettet hos patienter med invasive infektioner frembragt af *Staphylococcus aureus* med MIC over 1  $\mu\text{g/ml}$ ).

Fremkomsten af multiresistente patogene organismer er et voksende problem verden over. Det blev fundet påkrævet at foretage en kritisk gennemgang af benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende vancomycin til de godkendte indikationer, herunder den pågældende dosering, på baggrund af vigtigheden af at sikre adgang til effektive antibiotika for patienter i EU, hensynet til folkesundheden og ønsket om at bidrage til imødegåelse af truslen fra udbredelsen af antimikrobiel resistens. Der er desuden konstateret betydelige forskelle mellem produktinformationerne for lægemidler indeholdende vancomycin i EU's medlemsstater, navnlig hvad angår indikationer, dosering og administration, men også i andre afsnit i produktinformationen. På denne baggrund anså den spanske lægemiddelmyndighed (AEMPS) det for at være i Unionens interesse at indbringe sagen for CHMP og anmode udvalget om at afgive en udtalelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF om benefit/risk-forholdet for vancomycinholdige produkter og om nødvendigheden af at træffe lovgivningsmæssige foranstaltninger.

CHMP gennemgik i sin vurdering alle foreliggende data, herunder oplysninger indgivet af indehaverne af markedsføringstilladelse i løbet af proceduren, og rådførte sig med det pædiatriske udvalg (PDCO) og de relevante CHMP-arbejdsgrupper: arbejdsgruppen vedrørende smitsomme sygdomme (IDWP), arbejdsgruppen vedrørende farmakokinetik (PKWP), arbejdsgruppen vedrørende kvalitet (QWP), arbejdsgruppen vedrørende modellering og simulering (MSWG) samt eksterne eksperter (European

Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)) (det europæiske udvalg om bestemmelse af antimikrobiel følsomhed). CHMP drøftede bl.a. nødvendigheden af at ajourføre ordlyden af produktinformationen.

Efter at have gennemgået alle tilgængelige data og under hensyntagen til den nuværende kliniske praksis og anbefalingerne i den gældende kliniske retningslinje fandt CHMP, at vancomycin er en vigtig behandlingsmulighed ved følgende indikationer:

- Behandling af: komplicerede hud- og bløddelsinfektioner, knogle- og ledinfektioner, samfundserhvervet pneumoni, nosokomial pneumoni (herunder ventilationsrelateret), infektiøs endokarditis, bakteræmi, der har sammenhæng med eller er mistænkt for at have sammenhæng med nogen af ovennævnte (navnlig dem, der er forårsaget af *methicillinresistente Staphylococcus aureus* (MRSA)), samt perioperativ antibakteriel profylakse. Dets rolle i behandlingen af MRSA-infektioner underbygges ligeledes af de gældende retningslinjer fra European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID<sup>1,2</sup>) og Infectious Diseases Society of America (IDSA<sup>3</sup>).
- Behandling af akut bakteriel meningitis. CHMP bemærkede, at de gældende retningslinjer for behandling af akut bakteriel meningitis fra en række videnskabelige selskaber (ESCMID<sup>4</sup>, IDSA<sup>5</sup>, UK joint specialist societies<sup>6</sup> og European Federation Neurological Societies (EFNS)) anbefaler vancomycin til både empirisk og ætiologisk behandling af MRSA (alene) og til penicillinresistente *Streptococcus pneumoniae* (PRSP) i kombination med andre antibakterielle midler hos voksne og børn.
- Behandling af peritonealdialyse-relateret peritonitis. CHMP noterede sig retningslinjerne for behandling af peritonealdialyse-relateret peritonitis hos voksne fra International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) (Li PK et al., 2016<sup>7</sup>) og ISPD's anbefalinger for pædiatriske patienter (Warady BA et al. 2012<sup>8</sup>). CHMP gennemgik desuden den evidens, der er forelagt i forbindelse med referralproceduren, og som bekræfter vancomycins virkning ved behandling af peritonitis ved peritonealdialyse, herunder en række litteraturhenvisninger og en metaanalyse af i alt 64 studier (32 vedrørende indledende behandling og negativ dyrkning, 28 vedrørende behandling for grampositive og 24 vedrørende behandling for gramnegative) og 21 randomiserede kliniske studier (14 vedrørende initial behandling og negativ dyrkning, 8 vedrørende behandling for grampositive og 8 vedrørende behandling for gramnegative).
- Behandling af infektion med *Clostridium difficile* (CDI) ved oral administration af vancomycin. CHMP bemærkede, at European Society of Clinical Microbiology and Infection (ESCMID)) i 2009 har udsendt en behandlingsvejledning<sup>9,10</sup> for infektion med *Clostridium difficile*, som aktuelt er under ajourføring. Vejledningen giver anbefalinger for behandling af initial og recidiverende infektion med *Clostridium difficile*. Ved lettere, klart antibiotikaforårsagede infektioner med *Clostridium difficile* kan det accepteres at seponere det inducerende antibiotikum og iagttage den kliniske respons. Behandling med vancomycin anbefales i svære eller recidiverende tilfælde. På nuværende tidspunkt er der ingen tegn på, at medicinsk

<sup>1</sup> ESCMID's retningslinjer: [https://www.escmid.org/escmid\\_publications/medical\\_guidelines/escmid\\_guidelines/](https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/)

<sup>2</sup> ESCMID's retningslinjer

[https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID\\_Library/2Medical\\_Guidelines/ESCMID\\_Guidelines/Eu\\_Rec\\_Antimicrobial.pdf](https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/Eu_Rec_Antimicrobial.pdf)

<sup>3</sup> IDSA's retningslinjer

[http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient\\_Care/IDSA\\_Practice\\_Guidelines/Antimicrobial\\_Agent\\_Use/Vancomycin/Vancomycin/](http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Antimicrobial_Agent_Use/Vancomycin/Vancomycin/)

<sup>4</sup> Bakteriel meningitis: ESCMID's retningslinjer for bakteriel meningitis:

[http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)00020-3/abstract](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)00020-3/abstract)

<sup>5</sup> IDSA:

[http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient\\_Care/IDSA\\_Practice\\_Guidelines/Infections\\_by\\_Organ\\_System/Central\\_Nervous\\_System\\_\(CNS\)/Bacterial\\_Meningitis/](http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Infections_by_Organ_System/Central_Nervous_System_(CNS)/Bacterial_Meningitis/)

<sup>6</sup> Fælles retningslinjer:

[https://www.britishtinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill\\_meningitis\\_guidelines\\_Final\\_published\\_proof.pdf](https://www.britishtinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf)

profylakse af infektion med *Clostridium difficile* er effektiv, hvorfor der ikke anbefales nogen profylaktiske antibiotika.

Følgende indikationer for vancomycin (oralt) til "*Behandling af stafylokok-enterocolitis*" og "*dekontaminering af mave-tarm-kanalen hos immunkompromitterede patienter i kombination med et aminoglykosid*," støttedes ikke af CHMP:

- Hvad angår "*Behandling af stafylokok-enterocolitis*" konkluderede CHMP, at indehaverne af markedsføringstilladelserne ikke havde fremlagt data, der godtgør virkningen og sikkerheden af oral administration af vancomycin til denne indikation. CHMP bemærkede desuden, at denne anvendelse af vancomycin ikke nævnes i ajourførte kliniske retningslinjer vedrørende stafylokok-enterocolitis (diagnose eller behandling). Det bemærkes derudover, at stafylokok-enterocolitis er sjælden, og at diagnosen er omdebatteret. På grund af utilstrækkelige faktorer til fastlæggelse af virkningen og sikkerheden af denne indikation anbefales den ikke af CHMP.
- Hvad angår "*dekontaminering af mave-tarm-kanalen hos immunkompromitterede patienter i kombination med et aminoglykosid*", gennemgik CHMP de foreliggende data, der var indsendt under proceduren. De data, der var indsendt til underbygning af anvendelsen af vancomycin til dekontaminering, blev ikke anset for tilstrækkeligt fyldestgørende. Det er desuden omdebatteret, hvilken rolle selektiv tarmdekontaminering spiller. CHMP er følgelig af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for produkter indeholdende vancomycin til indikationen "*dekontaminering af mave-tarm-kanalen hos immunkompromitterede patienter i kombination med et aminoglykosid*" ikke er fastlagt, hvorfor denne indikation ikke anbefales.

CHMP gennemgik også doseringsregimet for vancomycin til de forskellige godkendte indikationer og underpopulationer af patienter. Det hyppigst anvendte doseringsregime (1 g hver 12. time) blev af CHMP anset for passende i farmakokinetisk og farmakodynamisk henseende for de fleste patienter med normal nyrefunktion og baseret på stafylokokkers sædvanlige følsomhed (mindste hæmmende koncentration (MIC)  $\leq 1$  mg/l). CHMP bemærkede dog, at en dosis på 2 g/dag ofte resulterer i dal-koncentrationer under målværdien på 10 til 20 mg/l. For at opnå den optimale målkoncentration fandt CHMP derfor, at dosis af vancomycin bør tilpasses individuelt efter vægt, alder og underliggende art og sværhedsgrad af infektionen og den kliniske respons. Initialdosis af vancomycin bør beregnes ud fra legemsvægt.

CHMP anerkendte, at de gældende terapeutiske retningslinjer understreger vigtigheden af terapeutisk lægemiddelovervågning og anvendelse af dal-koncentrationen af vancomycin som surrogat for det tilstræbte AUC. CHMP bemærkede, at måling af dal-serumkoncentrationer i steady state er et accepteret surrogat for opnåelse af en effektiv eksponering for vancomycin. Efter at have gennemgået de data, som indehaverne af markedsføringstilladelserne havde fremlagt, tog CHMP dog også hensyn til de begrænsninger, som overvågning af dal-koncentrationen har i visse situationer. Overvågning af dal-koncentrationen alene er ikke nødvendigvis tilstrækkelig til at styre doseringen af vancomycin i alle tilfælde, da peakniveauerne ( $C_{max}$ ) primært bestemmes af fordelingsvolumenet. CHMP diskuterede derfor en række andre metoder til at beregne eksponeringen for vancomycin.

Af de diskuterede metoder fandt CHMP samlet set, at Bayesk interpolering var et velegnet alternativ, som giver mulighed for at forudsige mange farmakokinetiske enkeltparametre til ekstrapolering, minimerer antallet af målinger på den enkelte patient og synes at give optimal mulighed for strategier for behandlingsintervention. På linje med resultatet af samrådet med MSWG konkluderede CHMP desuden, at Bayeske metoder kunne være klinisk nyttige til mere præcise dosisforudsigelser som en supplerende del af rutinemæssig terapeutisk lægemiddelovervågning, navnlig for patientgrupper med afvigende farmakokinetisk profil (dvs. børn, hæmodynamisk ustabile patienter, intensivt behandlede) og anerkendte, at dette allerede anvendes klinisk. CHMP har tilsvarende ændret ordlyden om terapeutisk lægemiddelovervågning i punkt 4.2 af produktresuméet. Det bliver nu gjort klart, at

hyppigheden af terapeutisk lægemiddelovervågning bør individualiseres efter den kliniske situation og behandlingsrespons. Der er særlige anbefalinger for hæmodynamisk stabile og ustabile patienter, patienter med normal nyrefunktion og patienter i intermitterende hæmodialyse. Også den potentielle nytteværdi af modelbaserede metoder til forudsigelse af den nødvendige dosis til opnåelse af et tilstrækkeligt AUC i hvert enkelt tilfælde er omhandlet. CHMP havde indsat en erklæring i punkt 4.2 herom.

CHMP gennemgik desuden dosisbefalingen for den pædiatriske population. For spædbørn og børn i alderen fra 1 måned til 18 år fandt CHMP, at dosis af vancomycin ligesom for voksne bør tilpasses individuelt efter vægt, alder, den underliggende infektions art og sværhedsgrad og den kliniske respons. Den initiale dosis af vancomycin bør beregnes ud fra legemsvægten. CHMP anerkendte også, at der for visse allerede godkendte lægemidler indeholdende vancomycin i forvejen er medtaget visse doseringsanbefalinger for både fuldbårne og præmature nyfødte<sup>7</sup>. For denne særlige gruppe anbefalede PDCO ét muligt doseringsregime baseret på den postmenstruelle alder (svarende til det doseringsregime for børn, der anbefales i British National Formulary (BNF)), men overordnet fandt CHMP det ikke muligt at opstille generelle anbefalinger for doseringsregimet hos nyfødte, hvorfor doseringsregimet hos denne population bør fastsættes efter råd fra en læge med erfaring i behandling af nyfødte. Produktresuméet er ændret i overensstemmelse hermed, herunder doseringsregimet for børn, der er baseret på den postmenstruelle alder som en mulig måde til at fastlægge dosis af vancomycin hos denne population.

Hvad angår kontinuerlig infusion af vancomycin til pædiatriske patienter bekræftede PDCO, at det i nogle lande anvendes til nyfødte (og børn) med svære infektioner såsom CNS-infektioner og/eller tilknyttet bakteræmi. I disse tilfælde er der anvendt kontinuerlig infusion på grund af manglende behandlingsrespons, eller fordi subterapeutiske koncentrationer af vancomycin persisterede, trods optimering af doseringen og doseringshyppigheden ved intermitterende administration af vancomycin. Kontinuerlig infusion af vancomycin har imidlertid visse ulemper, såsom eventuelle kompatibilitetsproblemer med andre intravenøse lægemidler eller samtidigt indgivne opløsninger, praktiske problemer relateret til nedsat tilgængelighed af infusionsslangen, når der infunderes gennem 24 timer, og øget risiko for infusion af en bolusdosis af vancomycin, når den intravenøse opløsning skiftes, eller når et andet lægemiddel infunderes i samme infusionsslange, der er fyldt med vancomycin 24 timer i døgnet mv. Desuden er de foreliggende data (herunder sammenlignende) ikke konklusive mht. anvendelse af kontinuerlig vs. intermitterende infusion.

Som følge heraf kunne CHMP ikke give konkrete doseringsanbefalinger for kontinuerlig infusion i produktresuméet for vancomycin til intravenøs anvendelse.

CHMP gennemgik også den optimale måde at angive styrke og dosis på for produkter indeholdende vancomycin. Da det i EU er etableret praksis at ordinere dette produkt i mg, var CHMP af den opfattelse, at det er vigtigt at fastholde konventionen om at mærke produkter indeholdende vancomycin efter masse, dvs. mg. Men for at sikre, at den fastlagte terapeutiske dosis i IE (potens) bibeholdes, og i overensstemmelse med spørgsmål og svar om potensangivelse/-deklaration i den kvantitative og kvalitative sammensætning af produkter indeholdende vancomycin (EMA/CHMP/QWP/667469/2015) skal mængden (mg) af aktivt stof i det færdige præparat justeres, så produktets deklarerede styrke i IE opnås. CHMP gennemgik også grænserne for beslægtede stoffer og urenheder i det aktive stof og i de færdige produkter, og det blev konkluderet, at grænserne for beslægtede stoffer og urenheder i det aktive stof og i de allerede godkendte færdige præparater kan anvendes. Bilag 3 i CHMP's retningslinjer om fastsættelse af specifikationer for beslægtede urenheder i antibiotika finder anvendelse på nye aktive stoffer og nye kilder til eksisterende aktive stoffer. Når Ph.Eur.-monografien for vancomycin træder i kraft, bliver det, hvor det er relevant, nødvendigt at

<sup>7</sup> <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20836>

revidere grænserne for urenheder i det aktive stof og i de færdige præparater i overensstemmelse hermed.

CHMP gennemgik også de eksisterende data om observerede bivirkninger ved anvendelse af vancomycin, og som bekræfter, at parenteral anvendelse af vancomycin er forbundet med nefrotoksicitet og ototoksicitet, infusionsrelaterede bivirkninger såsom toksisk virkning på vener og væv samt hypersensitivitetsreaktioner. CHMP fandt, at disse risici kan minimeres ved passende advarsler og anbefalinger i produktinformationen.

Endelig blev der foretaget revisioner i punkt 5.1 og 5.2, som afspejler de nuværende farmakokinetiske og farmakodynamiske data, og i punkt 1 og 2, som afspejler mængden af aktivt stof i det færdige præparat (baseret på potensen i IE), samt dosis og styrke af færdige produkter indeholdende vancomycin (som skal angives i mg). CHMP bemærkede, at der på nuværende tidspunkt ikke behøves ajourføring af afskæringspunkterne i henhold til EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) (den europæiske komité vedrørende antimikrobiel følsomhedsbestemmelse).

Alt i alt er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for de af denne procedure omfattede produkter indeholdende vancomycin fortsat er positivt under normale anvendelsesbetingelser, forudsat at de vedtagne ændringer, som fremgår af bilag III til denne udtalelse, indarbejdes i produktinformationen.

Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for produkter indeholdende vancomycin.

## Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen, hvor det er relevant

Eftersom:

- lægemidler indeholdende vancomycin spiller en stigende rolle i behandlingen af infektioner med grampositive bakterier,
- de eksisterende produktoplysninger, herunder indikationer, doseringsanbefalinger og farmakokinetiske og farmakodynamiske oplysninger for vancomycinholdige produkter i EU bør revideres i overensstemmelse med de seneste tilgængelige oplysninger,
- CHMP foretog en benefit/risk-vurdering af produkter indeholdende vancomycin i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF med gennemgang af alle foreliggende data, herunder de ved proceduren indsendte besvarelser fra indehaverne af markedsføringstilladelsen samt anbefalinger fra det pædiatriske udvalg (PDCO) og de pågældende CHMP-arbejdsgrupper: arbejdsgruppen vedrørende smitsomme sygdomme (IDWP), arbejdsgruppen vedrørende farmakokinetik (PKWP), arbejdsgruppen vedrørende kvalitet (QWP), arbejdsgruppen vedrørende modellering og simulering (MSWG) og eksterne eksperter (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)) (det europæiske udvalg om bestemmelse af antimikrobiel følsomhed),
- CHMP vurderede, at vancomycin repræsenterer en behandlingsmulighed af afgørende betydning ved alvorlige infektioner (kompliserede hud- og bløddelsinfektioner, knogle- og ledinfektioner, samfundserhvervet pneumoni, nosokomial pneumoni; herunder ventilationsrelateret, infektiøs endokarditis, akut bakteriel meningitis, bakteriami, der optræder i forbindelse med eller mistænkes for at være forbundet med nogen af ovennævnte, perioperativ antibakteriel profylakse, peritonealdialyserelateret peritonitis og behandling af infektioner med *Clostridium difficile* forårsaget af grampositive patogene organismer, især MRSA,
- CHMP fandt de foreliggende data tilstrækkelige som grundlag for revision af indikationerne for lægemidler til både oral og parenteral anvendelse og for revision af doseringen til voksne og pædiatriske populationer i henhold til de kliniske erfaringer og gældende behandlingsvejledninger,
- CHMP fandt, at de iagttagne risici for nefrotoksicitet, ototoksicitet, infusionsrelaterede bivirkninger og overfølsomhedsreaktioner med vancomycin til intravenøs anvendelse kan minimeres gennem passende advarsler og anbefalinger i produktinformationen,
- CHMP vurderede, at de farmakokinetiske og farmakodynamiske data i produktinformationen bør ajourføres,
- CHMP fandt, at mængden af aktivt stof i det færdige produkt bestemmes og konsekvent baseres på styrken angivet i IE, og at dosis og styrke af produkter indeholdende vancomycin fortsat bør angives i mg,

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for de af proceduren omfattede vancomycinholdige produkter fortsat er positivt ved normale anvendelsesbetingelser, forudsat at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen.