

Allegato II

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Riassunto generale della valutazione scientifica di prodotti contenenti vancomicina (vedere Allegato I)

La vancomicina è un antibiotico glicopeptidico autorizzato circa sessant'anni fa. Il suo effetto, principalmente battericida, è esercitato in particolar modo tramite l'inibizione della sintesi del peptidoglicano della parete cellulare. Lo spettro della vancomicina include un'ampia gamma di patogeni, tra cui *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* e *Clostridium difficile*.

I prodotti contenenti vancomicina sono commercialmente disponibili come:

- polvere per soluzione iniettabile o per infusione (500 mg e 1000 mg) usata per somministrazione endovenosa. Per taluni medicinali contenenti vancomicina, sono autorizzate la via di somministrazione intraperitoneale e quella orale;
- capsule per somministrazione orale.

La vancomicina cloridrato è definita come il sale cloridrato di una miscela di glicopeptidi correlati le cui caratteristiche sono definite nella monografia 1058 della Farmacopea europea (attualmente in fase di revisione). Il principio attivo viene ottenuto principalmente mediante fermentazione.

L'attività antibatterica della vancomicina è limitata ai microrganismi Gram-positivi. La vancomicina per via endovenosa viene utilizzata principalmente per il trattamento di gravi infezioni causate da microrganismi con meccanismi di resistenza agli antibiotici beta-lattamici, in particolare *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente (MRSA), *stafilococchi coagulasi-negativi* (CoNS) ed *enterococchi*, questi ultimi spesso tolleranti agli antibiotici β -lattamici. Viene inoltre impiegata in pazienti allergici alle penicilline e alle cefalosporine. La vancomicina viene somministrata anche per via orale per il trattamento dell'infezione da *Clostridium difficile* (CDI).

Tuttavia, gli incrementi dei tassi di eteroresistenza e tolleranza alla vancomicina, combinati con le sue carenze farmacodinamiche (ovvero, lenta attività battericida, penetrazione variabile nel tessuto) e cliniche (esiti clinici sfavorevoli segnalati in pazienti con infezioni invasive prodotte da *Staphylococcus aureus* con una MIC superiore a 1 mcg/mL) hanno messo in discussione il ruolo attuale della vancomicina per il trattamento di queste infezioni.

La comparsa di agenti patogeni multiresistenti è un problema crescente in tutto il mondo. Alla luce dell'importanza di assicurare la disponibilità di antibiotici efficaci per i pazienti nell'UE, nell'interesse della salute pubblica e quale misura che contribuisca ad affrontare la minaccia rappresentata dalla diffusione della resistenza antimicrobica, è stato considerato necessario un riesame critico del rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti vancomicina nelle indicazioni approvate, compresa la relativa posologia. Inoltre, negli Stati membri dell'UE sono state individuate significative differenze nelle informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti vancomicina, in particolare nelle indicazioni, nella posologia e nel metodo di somministrazione, ma anche in altre sezioni di tale documento. Pertanto, alla luce di quanto sopra, l'Agenzia spagnola per i medicinali (AEMPS) ha ritenuto nell'interesse dell'Unione di deferire la questione al CHMP e richiederne il parere ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE in merito al rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti vancomicina e alla necessità di adottare misure di regolamentazione.

Nella sua valutazione, il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili, incluse le presentazioni dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio durante la procedura, e ha consultato il comitato pediatrico (PDCO) nonché i gruppi di lavoro del CHMP interessati, ossia gruppo di lavoro sulle malattie infettive (IDWP), sulla farmacocinetica (PKWP), sulla qualità (QWP) e su modellazione e simulazione (MSWG), ed esperti esterni (Comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica, EUCAST). Tra le

altre questioni, il CHMP ha discusso la necessità di aggiornare la formulazione delle informazioni sul prodotto.

Dopo aver esaminato tutti i dati disponibili e tenuto conto dell'attuale pratica clinica e delle raccomandazioni attuali per l'orientamento clinico, il CHMP ha ritenuto che la vancomicina rappresenti un'opzione terapeutica importante nelle indicazioni riportate di seguito.

- Trattamento di: infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, infezioni ossee e articolari, polmonite comunitaria, polmonite nosocomiale, inclusa polmonite associata al ventilatore, endocardite infettiva, batteriemia che si verifica in associazione con o si sospetta sia collegata a una qualsiasi delle affezioni precedenti (in particolare quelle causate da *Staphylococcus aureus meticillino-resistente*, MRSA) e profilassi antibatterica perioperatoria. Anche gli attuali orientamenti della European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID^{1,2}) e della Infectious Diseases Society of America (IDSA³) depongono a favore del ruolo della vancomicina nel trattamento di infezioni da MRSA.
- Trattamento della meningite batterica acuta. Il CHMP ha osservato che gli orientamenti attuali per il trattamento della meningite batterica acuta emessi da diverse organizzazioni di categoria – orientamenti ESCMID⁴ e IDSA⁵, orientamenti congiunti di società specialistiche del Regno Unito⁶ ed European Federation Neurological Societies (EFNS) – raccomandano la vancomicina in adulti e bambini sia per il trattamento empirico sia per il trattamento eziologico di MRSA (in monoterapia) e *Streptococcus pneumoniae* penicillino-resistente (PRSP) in combinazione con altri antibatterici.
- Trattamento della peritonite associata a dialisi peritoneale. Il CHMP ha preso atto degli orientamenti sulla gestione della peritonite correlata a dialisi peritoneale negli adulti della International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) (Li PK et al., 2016⁷) e le raccomandazioni dell'ISPD per i pazienti pediatrici (Warady BA et al., 2012⁸). Inoltre, il CHMP ha esaminato le prove disponibili presentate nell'ambito della procedura di deferimento, tra cui diversi riferimenti alla letteratura pubblicata e una meta-analisi di un totale di 64 studi (32 per trattamento iniziale e coltura negativa, 28 che riportano il trattamento per Gram-positivi e 24 che riportano il trattamento per Gram-negativi) e 21 sperimentazioni cliniche randomizzate (14 per trattamento iniziale e coltura negativa, 8 che riportano trattamento per Gram-positivi e 8 che riportano trattamento per Gram-negativi), confermando l'efficacia della vancomicina per il trattamento della peritonite nella dialisi peritoneale.
- Trattamento dell'infezione da *Clostridium difficile* (CDI) per vancomicina somministrata per via orale. Il CHMP ha osservato che la European Society of Clinical Microbiology and Infection (ESCMID) ha emesso nel 2009 un documento di orientamento (attualmente in fase di aggiornamento) sul trattamento^{9,10} dell'infezione da *Clostridium difficile*. Gli orientamenti contengono raccomandazioni sul trattamento della CDI iniziale e ricorrente. In caso di CDI in

¹ Orientamenti ESCMID: https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/

² Orientamenti ESCMID

https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/Eu_Rec_Antimicrobial.pdf

³ Orientamenti IDSA

http://www.idsociety.org/Guidelines/Patient_Care/IDSA_Practice_Guidelines/Antimicrobial_Agent_Use/Vancomycin/Vancomycin/

⁴ Orientamenti ESCMID per la meningite batterica: [http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(16\)00020-3/abstract](http://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(16)00020-3/abstract)

⁵ 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/)

⁶ Orientamenti congiunti: https://www.britishinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Peritonite correlata a dialisi peritoneale <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

Orientamenti sulla gestione della peritonite correlata a dialisi peritoneale negli adulti dell'International Society for Peritoneal Dialysis (ISPD) (Li PK et al., 2016 <http://www.pdconnect.com/content/36/5/481.full>)

⁸ Raccomandazioni dell'ISPD per i pazienti pediatrici (Warady BA et al., 2012) - https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_pdf

⁹ https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/4ESCMID_Library/2Medical_Guidelines/ESCMID_Guidelines/fulltext_treatment_guidance_Clostridium_difficile_infection.pdf

¹⁰ Bauer MP, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): documento di orientamento al trattamento per l'infezione da *Clostridium difficile* (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079

forma lieve chiaramente indotta dall'uso di antibiotici, è accettabile interrompere l'assunzione dell'antibiotico che è causa dell'infezione e osservare la risposta clinica. Il trattamento con vancomicina è raccomandato in casi gravi o ricorrenti. Attualmente, non vi è alcuna prova che la profilassi medica per la CDI sia efficace e pertanto non ci sono antibiotici profilattici raccomandati.

Le seguenti indicazioni per la vancomicina (via orale) per "*trattamento dell' enterocolite stafilococcica*" e "*decontaminazione del tratto gastrointestinale (GI) in pazienti immunocompromessi in combinazione con un aminoglicoside*" non sono state approvate dal CHMP:

- per quanto riguarda il "*trattamento dell' enterocolite stafilococcica*", il CHMP ha concluso che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio non hanno fornito dati a favore dell'efficacia e della sicurezza della vancomicina orale in questa indicazione. Inoltre, il CHMP ha osservato che gli orientamenti clinici aggiornati per l'enterocolite stafilococcica (diagnosi o trattamento) non menzionano questo uso della vancomicina. È stato inoltre osservato che l'enterocolite stafilococcica è una patologia rara e che la sua diagnosi è controversa. Poiché sono disponibili elementi insufficienti a stabilire l'efficacia e la sicurezza di tale uso, il CHMP non raccomanda questa indicazione;
- per quanto riguarda la "*decontaminazione del tratto GI in pazienti immunocompromessi in combinazione con un aminoglicoside*", il CHMP ha esaminato i dati disponibili presentati durante questa procedura. I dati presentati a sostegno dell'uso della vancomicina per la decontaminazione non sono stati ritenuti sufficientemente solidi. Inoltre, il ruolo della decontaminazione selettiva del tratto digerente è controverso. Di conseguenza, il CHMP è del parere che il rapporto rischi/benefici per i prodotti contenenti vancomicina nell'indicazione "*decontaminazione del tratto gastrointestinale in pazienti immunocompromessi in combinazione con un aminoglicoside*" non sia stato definito; pertanto, questa indicazione non è raccomandata.

Il CHMP ha inoltre esaminato il regime posologico della vancomicina per le diverse indicazioni approvate e le sottopopolazioni di pazienti. Il regime posologico più comunemente usato (1 g ogni 12 ore) è stato considerato adeguato dal CHMP da un punto di vista farmacocinetico e farmacodinamico per la maggior parte dei pazienti con funzionalità renale normale e in base alla usuale suscettibilità degli stafilococchi (concentrazione inibitoria minima (MIC) ≤ 1 mg/L). Tuttavia, il CHMP ha osservato che la dose di 2 g/die spesso comporta valori C_{trough} inferiori al target compreso nell'intervallo da 10 a 20 mg/L; pertanto, per ottenere la concentrazione target ottimale, il CHMP ha convenuto che la dose di vancomicina debba essere adattata individualmente in base al peso, all'età, al tipo sottostante e alla gravità dell'infezione nonché alla risposta clinica. Le dosi iniziali di vancomicina devono essere calcolate in base al peso corporeo.

Il CHMP ha riconosciuto che gli orientamenti terapeutici attuali sottolineano l'importanza del monitoraggio terapeutico dei farmaci e l'uso della concentrazione basale di vancomicina come un surrogato dell'AUC target. Il CHMP ha osservato che la misurazione delle concentrazioni sieriche basali in stato stazionario (steady state) è un surrogato accettato per verificare se sia stata raggiunta un'esposizione efficace alla vancomicina. Tuttavia, durante l'analisi dei dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il CHMP ha inoltre considerato le limitazioni esistenti del monitoraggio dei valori C_{trough} in determinate situazioni. Il monitoraggio esclusivo dei valori basali potrebbe non essere sufficiente per guidare il dosaggio della vancomicina in tutti i casi, poiché i livelli di picco (C_{max}) sono influenzati principalmente dal volume di distribuzione. Pertanto, il CHMP ha discusso diversi approcci alternativi per stimare l'esposizione alla vancomicina.

Nel complesso, il CHMP ha ritenuto che, tra i metodi discussi, l'interpolazione di Bayes fosse un'alternativa appropriata, poiché consente di prevedere molti parametri farmacocinetici individuali per

L'extrapolazione, riduce al minimo il numero di misurazioni su un singolo paziente e sembra sviluppare strategie ottimali per l'intervento terapeutico. Inoltre, in linea con i risultati della consultazione con il MSWG, il CHMP ha concluso che i metodi bayesiani potrebbero essere clinicamente utili per una previsione più accurata delle dosi come parte complementare del monitoraggio terapeutico del farmaco (TDM) di routine, in particolare per i gruppi di pazienti con profilo farmacocinetico (PK) alterato (ovvero, bambini, pazienti emodinamicamente instabili, pazienti in terapia intensiva) e ha riconosciuto che questo è già in uso clinico. La formulazione relativa al monitoraggio terapeutico del farmaco di cui al paragrafo 4.2 del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata modificata dal CHMP di conseguenza. Attualmente è chiaro che la frequenza del TDM deve essere personalizzata in base alla situazione clinica individuale e alla risposta al trattamento; sono formulate raccomandazioni specifiche per pazienti emodinamicamente stabili e instabili, pazienti con funzionalità renale normale e pazienti sottoposti a emodialisi intermittente. Viene inoltre affrontata la potenziale utilità dei metodi basati su modelli nella predizione di requisiti individuali di dosaggio per raggiungere una AUC adeguata. Di conseguenza, il CHMP aveva incluso una affermazione nel paragrafo 4.2.

Il CHMP ha inoltre esaminato la raccomandazione sulla dose nella popolazione pediatrica. Per neonati, bambini e ragazzi di età compresa tra un mese e 18 anni, il CHMP ha convenuto che, come per gli adulti, la dose di vancomicina debba essere adattata individualmente in base al peso, all'età, al tipo sottostante e alla gravità dell'infezione e alla risposta clinica. Le dosi iniziali di vancomicina dovrebbero essere calcolate in base al peso corporeo. Il CHMP ha altresì riconosciuto che alcuni medicinali contenenti vancomicina già approvati includono già alcune raccomandazioni posologiche per neonati a termine e pretermine¹¹. Per questo gruppo specifico, il PDCO ha raccomandato un possibile regime posologico basato sull'età post-mestruale – simile al regime posologico raccomandato dal British National Formulary (BNF) per i bambini – ma nel complesso il CHMP ha concordato che non sia possibile fare raccomandazioni universali sul regime posologico per i neonati e che, per stabilire il regime posologico in questa popolazione, sia necessario rivolgersi a un medico esperto nella gestione dei neonati. Il riassunto delle caratteristiche del prodotto è stato modificato di conseguenza, incluso il regime posologico nei bambini in base all'età post-mestruale come possibile modalità di dosaggio della vancomicina in questa popolazione.

Per quanto riguarda la somministrazione di vancomicina come infusione continua in pazienti pediatriche, il PDCO ha confermato che viene utilizzata in alcuni paesi nei neonati (e bambini) con infezioni gravi, come pazienti con infezioni del sistema nervoso centrale e/o batteriemia associata. In questi casi, sono state utilizzate infusioni continue a causa di una mancata risposta al trattamento o di una persistenza di livelli sub-terapeutici di vancomicina nonostante l'ottimizzazione della posologia e la frequenza durante la somministrazione intermittente di vancomicina. Tuttavia, le infusioni continue di vancomicina presentano alcuni svantaggi: ad esempio, potrebbero verificarsi problemi di compatibilità con altri farmaci o soluzioni somministrate contemporaneamente per via endovenosa, problemi pratici connessi alla ridotta disponibilità delle linee quando le infusioni vengono somministrate in un periodo di 24 ore, aumentato rischio di infusione di una dose in bolo di vancomicina quando la soluzione endovenosa viene cambiata o quando viene infuso un altro farmaco nella stessa cannula endovenosa piena di vancomicina 24 h/giorno ecc. Inoltre, i dati esistenti (inclusi quelli comparativi) sull'utilizzo dell'infusione continua a confronto con l'infusione intermittente non sono conclusivi.

Di conseguenza, nel riassunto delle caratteristiche del prodotto il CHMP non ha potuto fornire alcuna raccomandazione concreta sulla posologia per l'infusione continua di vancomicina per uso endovenoso.

Il CHMP ha inoltre studiato il modo ottimale di esprimere la concentrazione e la dose di prodotti contenenti vancomicina. Il CHMP era del parere che, considerato che l'uso del milligrammo per la prescrizione del prodotto è stato stabilito nella pratica clinica dell'Unione europea, è essenziale

¹¹ <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20836>

mantenere la convenzione di etichettare i prodotti a base di vancomicina per massa, ossia in milligrammi. Tuttavia, per garantire che la dose terapeutica stabilita in termini di UI (potenza) sia mantenuta, e come indicato nella Domanda e risposta sull'espressione/dichiarazione della potenza nella composizione quantitativa e qualitativa per i prodotti a base di vancomicina (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), la quantità (mg) di principio attivo nel farmaco dovrebbe essere adeguata per ottenere la concentrazione di prodotto dichiarata in termini di UI. Il CHMP ha inoltre esaminato i limiti per le sostanze e le impurità correlate nel principio attivo e nei prodotti finiti, concludendo che sono validati i limiti per i componenti e le impurità correlati nel principio attivo e nei medicinali finiti già autorizzati. L'allegato 3 degli orientamenti del CHMP sulla definizione delle specifiche per le impurità correlate negli antibiotici si applicherebbe ai nuovi principi attivi e alle nuove fonti dei principi attivi esistenti. Quando la monografia della vancomicina presente nella Farmacopea europea entrerà in vigore, i limiti delle impurità nel principio attivo e nei medicinali finiti dovranno essere modificati di conseguenza, se del caso.

Il CHMP ha inoltre esaminato i dati esistenti sulle reazioni indesiderate osservate con l'uso della vancomicina, che confermano come l'uso della vancomicina per uso parenterale sia associato a nefrotossicità e ototossicità, reazioni indesiderate da infusione come tossicità a livello di vene e tessuti nonché reazioni di ipersensibilità. Il CHMP ha convenuto che questi rischi possono essere ridotti al minimo mediante opportuni avvertimenti e raccomandazioni aggiunti nelle informazioni sul prodotto.

Infine sono state effettuate revisioni ai paragrafi 5.1 e 5.2 per rispecchiare i dati farmacocinetici e farmacodinamici correnti e ai paragrafi 1 e 2 per rispecchiare la quantità di principio attivo contenuta nel prodotto finito (sulla base della potenza espressa in UI) e la dose e la concentrazione dei prodotti contenenti vancomicina (da esprimere in milligrammi). Il CHMP ha osservato che in questo momento non è giustificato alcun aggiornamento delle concentrazioni limite dell'EUCAST.

In conclusione, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti vancomicina inclusi nell'ambito di questa procedura rimanga positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle modifiche concordate alle informazioni sul prodotto di cui allegato III al parere.

Il Comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti contenenti vancomicina.

Motivi per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, ove applicabile

Premesso che

- i medicinali contenenti vancomicina hanno un ruolo sempre più importante nel trattamento delle infezioni da batteri Gram-positivi;
- le informazioni sul prodotto esistenti, incluse le indicazioni, le raccomandazioni posologiche e le informazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche per i prodotti contenenti vancomicina nell'UE devono essere riviste in base alle ultime informazioni disponibili;
- il CHMP ha effettuato una valutazione del rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti vancomicina ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, riesaminando tutti i dati disponibili, comprese le risposte fornite dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio durante la procedura e le raccomandazioni del comitato pediatrico (PDCO), i gruppi di lavoro del CHMP interessati, ossia gruppo di lavoro sulle malattie infettive (IDWP), sulla farmacocinetica (PKWP), sulla qualità (QWP), su modellazione e simulazione (MSWG), ed esperti esterni (comitato europeo sui test di suscettibilità antimicrobica, EUCAST);
- il CHMP ha ritenuto che la vancomicina rappresenti un'opzione terapeutica fondamentale nel contesto del trattamento di infezioni gravi (infezioni complicate della cute e dei tessuti molli, infezioni ossee e articolari, polmonite comunitaria, polmonite nosocomiale, inclusa polmonite associata al ventilatore, endocardite infettiva, meningite batterica acuta, batteriemia che si verifica in associazione con o si sospetta sia collegata a una qualsiasi delle condizioni precedenti, profilassi antibatterica perioperatoria, peritonite associata a dialisi peritoneale e trattamento di infezioni da *Clostridium difficile*) causate da patogeni Gram-positivi, in particolare quelli causati dall'MRSA;
- il CHMP ha ritenuto che i dati disponibili siano sufficienti a supportare le revisioni dell'indicazione sia per uso orale sia per uso parenterale nonché la posologia nella popolazione adulta e pediatrica, in linea con l'esperienza clinica e gli orientamenti terapeutici attuali;
- il CHMP ha ritenuto che i rischi di nefrotossicità, ototossicità, reazioni indesiderate da infusione e reazioni di ipersensibilità osservate con la vancomicina per uso endovenoso possano essere ridotte al minimo mediante opportuni avvertimenti e raccomandazioni nelle informazioni sul prodotto;
- il CHMP ha ritenuto necessario aggiornare i dati farmacocinetici e farmacodinamici riportati nelle informazioni sul prodotto;
- il CHMP ha ritenuto che la quantità di principio attivo nel prodotto finito sia determinata e basata in modo coerente sulla potenza espressa in UI e che la dose e la concentrazione dei prodotti contenenti vancomicina debbano continuare a essere espresse in milligrammi,

il comitato ha di conseguenza concluso che il rapporto rischi/benefici dei prodotti contenenti vancomicina inclusi nell'ambito di questa procedura rimane positivo nelle normali condizioni d'uso, tenendo conto delle modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.