

## **Annexe II**

### **Conclusions scientifiques**

## Conclusions scientifiques

La fusafungine est un antibactérien à base de depsipeptides produit par *Fusarium lateritium* souche 437. La fusafungine, utilisée en pulvérisation, est indiquée dans le traitement local antibactérien et anti-inflammatoire des maladies des voies respiratoires supérieures (sinusite, rhinite, rhinopharyngite, angine, laryngite). Elle est inhalée dans chaque narine à des doses habituelles de 500 microgrammes toutes les 4 heures ou administrée par la bouche.

La première autorisation de mise sur le marché (AMM) dans l'UE a été octroyée le 5 avril 1963. Des autorisations de mise sur le marché valides pour des médicaments contenant de la fusafungine destinés à une utilisation orale par voie buccale et nasale sont actuellement disponibles dans 19 États membres (voir annexe I).

Dans le cadre d'activités de détection de signaux, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché de médicaments contenant de la fusafungine destinés à une utilisation par voie buccale et nasale a noté une augmentation du taux de déclaration de tous les effets indésirables des médicaments (EIM), y compris des réactions allergiques. À la lumière des nouvelles informations disponibles, une modification de type II, pour mettre à jour les informations sur le produit concernant ce risque, a été soumise par le titulaire de l'AMM en septembre 2014 dans les États membres.

Afin de minimiser le risque de réactions allergiques, le titulaire de l'AMM a proposé plusieurs activités de minimisation des risques (AMR) dans la modification susmentionnée, y compris une extension de la contre-indication existante chez les enfants (en augmentant la limite d'âge de moins de 30 mois à moins de 12 ans) et l'introduction d'une contre-indication concernant l'utilisation chez les patients présentant des tendances allergiques et un bronchospasme. Le titulaire de l'AMM a également proposé d'ajouter une recommandation visant à arrêter le traitement en cas de réactions allergiques et de supprimer l'une des indications.

Cependant, sur la base des réactions allergiques rapportées chez des enfants âgés de 12 à 17 ans ainsi que dans la population adulte, l'autorité nationale compétente (ANC) italienne a considéré que les préoccupations majeures susmentionnées en matière de sécurité ne seront pas entièrement contrôlées dans la pratique clinique malgré les activités de minimisation des risques en place.

En outre, l'Italie a émis certaines réserves au sujet des bénéfices de la fusafungine concernant ses indications approuvées. Cela reposait sur un rapport Cochrane récent (Revez, et al, 2015), qui concluait que les résultats obtenus avec la fusafungine n'étaient pas pertinents dans la pratique clinique et que les antibiotiques ne semblaient présenter aucun bénéfice dans les traitements de la laryngite aiguë chez l'adulte, lesquels pourraient ne pas l'emporter sur le risque des effets indésirables et les conséquences négatives pour les schémas de résistance aux antibiotiques. Aucune autre étude pouvant démontrer de façon adéquate l'efficacité de la fusafungine dans le cadre de ses indications actuelles n'a pu être identifiée. Cela reposait également sur le fait que, dans l'état actuel des connaissances, il est possible que les études disponibles pour étayer les données d'efficacité concernant la fusafungine ne satisfassent pas pleinement aux exigences permettant de démontrer cette efficacité, notamment concernant les infections provoquées par *Streptococcus pyogenes* ou *Streptococcus viridans*.

Par conséquent, le 6 août 2015, l'autorité compétente nationale italienne (AIFA) a entamé une saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la fusafungine pour chaque indication et groupe d'âge, et de formuler une recommandation préconisant le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de ces produits.

Le PRAC a adopté une recommandation le 22 février 2016, qui a ensuite été examinée par le CMDh, conformément à l'article 107 *duodecies* de la directive 2001/83/CE.

## Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

### Sécurité

Le PRAC a étudié toutes les données disponibles soumises concernant la sécurité clinique des produits contenant de la fusafungine. D'après l'expérience après mise sur le marché, les réactions allergiques graves constituent la préoccupation principale en matière de sécurité concernant la fusafungine.

#### Données de sécurité issues des essais cliniques

La fusafungine destinée à une utilisation par voie buccale et nasale a été étudiée au cours de plusieurs études cliniques. Le titulaire de l'AMM a fourni:

- Cinq études cliniques menées chez les adultes, y compris 3 études pivots sur la rhinopharyngite aiguë (Chabolle, 1999<sup>1</sup>, Eccles 2000<sup>2</sup> et Bouter, 2002<sup>3</sup>) et 2 études complémentaires randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo portant sur la rhinosinusite (Cuénant 1988<sup>4</sup>, Mösges 2002) et,
- une étude réalisée chez les enfants (étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, randomisée portant sur 515 enfants âgés de 8 à 12 ans et atteints d'une rhinopharyngite aiguë, Januszewicz 2002).

L'exposition totale à la fusafungine a été estimée à 727 patients.

Dans les études cliniques (Chabolles, Eccles et Bouter) réalisées chez les adultes, des chiffres non cohérents ont été fournis concernant la fréquence des réactions d'hypersensibilité, toutes sans gravité. Le PRAC a noté que les essais cliniques ayant un nombre de patients limité ne pouvaient être utilisés pour déterminer l'incidence des effets indésirables rares.

#### Données de sécurité provenant de déclarations spontanées

Outre les données issues des essais cliniques, le PRAC a examiné les données qui provenaient de déclarations spontanées fournies par le titulaire de l'AMM.

Il a été demandé au titulaire de l'AMM de fournir une revue cumulée de tous les cas déclarés, qu'ils soient graves ou non, accompagnée d'une évaluation de la causalité pour les cas graves et d'une stratification selon l'âge, ainsi que des analyses sur l'âge et le sexe du patient, l'indication d'utilisation, la durée et la dose, la délai d'apparition, le résultat, la gravité, les médicaments et les maladies concomitantes, les antécédents médicaux pertinents ou tout autre facteur. Le PRAC a exigé que le titulaire de l'AMM analyse en détail les cas dont l'issue a été fatale, avec une évaluation de

---

<sup>1</sup> Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fusafungine administered for 7 days (4 puffs in the throat and 4 puffs in the nose 4 times a day) in the treatment of acute rhinopharyngitis in adults. A placebo-controlled parallel-group study. [Efficacité d'un inhalateur doseur contenant de la fusafungine administrée pendant 7 jours (4 bouffées dans la gorge et 4 bouffées dans le nez 4 fois par jour) dans le traitement de la rhinopharyngite aiguë chez l'adulte. Une étude contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.] 1999, Rapport d'étude [NP07224]

<sup>2</sup> Eccles R. Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (4 daily 8-puff administrations in nose and throat for 7 days). A double-blind placebo-controlled parallel-group study. [Traitement de la rhinopharyngite infectieuse aiguë par la fusafungine (4 administrations quotidiennes de 8 bouffées dans le nez et la gorge pendant 7 jours). Une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.] 2000, Rapport d'étude [NP07760]

<sup>3</sup> Bouter K. 7-day treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a double-blind placebo-controlled parallel-group study. [Traitement de 7 jours de la rhinopharyngite infectieuse aiguë par la fusafungine (1,0 mg x 4 fois par jour): une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.] 2002, Rapport d'étude [NP08516]

<sup>4</sup> Cuénant G. Intérêt de Locabiotol Pressurisé dans les rhinosinuites. Value of Locabiotol Aerosol in rhinosinuitis Rhinology 1988;5:69-74. [PE0009523]

leur causalité et la stratification selon l'âge. Pour inclure tous les cas potentiellement pertinents, le titulaire de l'AMM a utilisé la recherche combinée «Risque identifié Effets Réaction anaphylactique Hypersensibilité» pour sa collecte de données et son analyse.

Concernant les réactions allergiques, un total de 717 cas graves et non graves ont été spontanément signalés chez les patients exposés à la fusafungine depuis le lancement du produit (de 1963 jusqu'au 31 août 2015). Ces 717 cas représentent 65,1 % de toutes les déclarations concernant la fusafungine se trouvant dans la base de données de pharmacovigilance du titulaire de l'AMM. Les 717 cas spontanés de réactions allergiques incluent un total de 1 065 EIM se rapportant à des réactions allergiques.

La répartition des EIM est la suivante:

- dyspnée – 16,4 % des EIM d'hypersensibilité (15,0 % concernaient des EIM graves),
- toux – 10,6 % (3,1 %),
- prurit – 5,8 % (4,8 %),
- éruption cutanée – 4,7 % (2,1 %),
- urticaire – 4,5 % (4,6 %),
- bronchospasme – 3,9 % (8,1 %),
- angio-œdème – 3,8 % (7,7 %).

Dans la majorité des cas (62,8 %), l'intervalle de temps entre l'exposition et l'apparition des premiers signes et symptômes d'épisodes allergiques a démontré la probabilité de la causalité de la fusafungine dans la réaction d'hypersensibilité (c.-à-d. dans les 24 heures).

Le PRAC a constaté que 6 cas de décès ont été rapportés après mise sur le marché depuis la première AMM de la fusafungine. Cinq de ces cas étaient liés à l'hypersensibilité, le sixième cas étant un cas de syndrome de choc toxique, qui, d'après le cours des événements, a probablement été causé par un traumatisme antérieur chez le patient. Sur ces 5 cas de décès liés à une réaction allergique, la causalité de la fusafungine a été évaluée par le titulaire de l'AMM et par le PRAC comme étant «probable» dans 3 cas et «improbable» dans 2 cas.

La PRAC a noté que des décès et les cas graves avaient été signalés dans tous les groupes d'âge et que, par conséquent, il n'était pas possible de garantir que la restriction de l'utilisation à certains groupes d'âge permette de réduire au maximum le risque.

Le PRAC a considéré que l'utilisation de la fusafungine par voie buccale et nasale était associée à des réactions d'hypersensibilité indésirables graves, parfois fatales. L'hypersensibilité, y compris les réactions anaphylactiques ayant un court délai d'apparition, peut être considérée comme étant un risque lié à l'utilisation de la fusafungine. En outre, des inquiétudes ont également été soulevées quant au rôle des excipients lors de la survenue de réactions allergiques.

Bien que le PRAC ait reconnu que les patients ayant des antécédents médicaux d'allergie ont un risque plus important de développer une réaction allergique, il a également considéré que les réactions allergiques graves, y compris celles engageant le pronostic vital ou entraînant un décès, pouvaient survenir également chez des patients sans antécédents médicaux d'allergie.

Dans l'ensemble, d'après les données provenant de rapports spontanés et les informations de sécurité disponibles à partir d'autres sources, le PRAC a considéré que l'utilisation de la fusafungine est associée à des cas graves de réactions allergiques, ayant potentiellement un court délai d'apparition, ce qui peut être fatal. Les cas graves et fatals concernent des patients appartenant à

différentes tranches d'âge; les contre-indications pour les patients âgés de moins de 12 ans et ceux ayant des antécédents d'allergie ne permettront pas d'éviter les événements graves ou engageant le pronostic vital. Des activités de minimisation des risques complémentaires, comme le propose le titulaire de l'AMM, telles que des modifications supplémentaires des informations sur le produit (une plus grande restriction de l'indication et des contre-indications additionnelles, une limitation de la durée du traitement, l'ajout de la mention «ne pas inhaler» dans les mises en garde spéciales et les précautions d'utilisation, la limitation des excipients), du matériel de communication (la communication directe avec un professionnel de santé) et une délivrance uniquement sur ordonnance, ont également été envisagées. D'après les données de sécurité issues des données collectées après la mise sur le marché, la PRAC est d'avis que les activités de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM ne réduiraient pas de manière adéquate les risques d'effets indésirables graves étant donné que la gravité des réactions d'hypersensibilité ne peut être prédite.

En outre, le mécanisme d'action de la fusafungine n'est pas clair, et bien que le titulaire de l'AMM affirme qu'il est principalement lié à une activité anti-inflammatoire, le composé a une activité bactériostatique et a été classé comme étant un composé antibiotique (par ex. dans le RCP, la classe pharmacothérapeutique est «système respiratoire», «préparations pour la gorge/antibiotiques», code ATC: R02A B03) Par conséquent, la possibilité d'une résistance microbienne à la fusafungine est une autre source d'incertitude, étant donné que les données sont insuffisantes pour évaluer le risque potentiel.

Globalement, le nombre de réactions allergiques graves, y compris les décès, n'est pas acceptable pour le PRAC dans le cadre d'une maladie discrète, de nature spontanément résolutive et habituellement d'étiologie virale.

## **Efficacité**

### Mécanismes d'action

Le PRAC a examiné toutes les données disponibles soumises concernant le mécanisme d'action de la fusafungine. Le titulaire de l'AMM a principalement traité des caractéristiques antibiotiques de la fusafungine. Son efficacité a été présentée par le titulaire de l'AMM comme provenant de ses propriétés bactériostatiques.

En ce qui concerne l'activité antimicrobienne, le titulaire de l'AMM a soumis plusieurs études présentant des données sur les concentrations minimales inhibitrices (CMI) pour la fusafungine concernant tout un éventail d'isolats cliniques (espèces bactériennes et champignons) et a déclaré qu'il n'y avait pas de modification significative dans les CMI observées après une exposition à la fusafungine. Le PRAC a constaté qu'aucun critère d'interprétation de sensibilité établi (concentrations critiques cliniques) pour la fusafungine n'avait été déterminé par l'EUCAST (European Committee for Antibacterial Susceptibility Testing) en Europe ou par la CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution) aux États-Unis. Il a également été constaté que, bien que l'EUCAST recommande actuellement l'utilisation de seuils épidémiologiques (ECOFF) pour les agents topiques, notamment lorsque des concentrations critiques cliniques ne sont pas disponibles, les seuils ECOFF pour la fusafungine ne sont pas disponibles sur le site web de l'EUCAST.

Plus tard dans la procédure, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché a redéfini la fusafungine comme étant un médicament anti-inflammatoire destiné à soulager les symptômes de la rhinopharyngite aiguë (et principalement virale). Les propriétés bactériostatiques ont été présentées par le titulaire de l'AMM comme étant une activité supplémentaire. Le titulaire de l'AMM a soumis des données in vitro sur l'activité anti-inflammatoire, ce qui suggère que le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire de la fusafungine est complexe (par exemple l'inhibition de

la libération d'ICAM-1, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, et TNF- $\alpha$  par des macrophages alvéolaires humains). Les données in vitro et in vivo peuvent généralement être considérées comme venant étayer l'effet anti-inflammatoire de la fusafungine, bien que le mécanisme d'action de l'activité anti-inflammatoire de la fusafungine soit complexe et reste inconnu.

D'après les données susmentionnées, les incertitudes liées aux mécanismes d'action des effets anti-inflammatoires et antibactériens ont été constatées par le PRAC.

Bien que l'effet antibactérien de la fusafungine soit présenté par le titulaire de l'AMM comme étant bénéfique pour l'effet anti-inflammatoire, le PRAC est d'avis que l'effet antibactérien peut être considéré comme étant un risque potentiel car la possibilité que le médicament puisse induire une résistance antimicrobienne et interférer avec le microbiote de la gorge ne peut être exclue. Le PRAC est d'avis que lors du traitement par des antibiotiques des infections des voies respiratoires supérieures, dont l'étiologie est principalement virale, le risque de sélection d'une résistance antimicrobienne ne peut être écarté. Le risque d'une résistance croisée ne peut pas non plus être exclu.

### Efficacité clinique

Le PRAC a étudié toutes les données disponibles soumises concernant l'efficacité clinique des produits contenant de la fusafungine.

La fusafungine est actuellement indiquée dans le traitement local antibactérien et anti-inflammatoire des maladies des voies respiratoires supérieures (sinusite, rhinite, rhinopharyngite, angine, laryngite). Elle est inhalée dans chaque narine ou administrée par la bouche à des doses habituelles de 500 microgrammes toutes les 4 heures.

Le titulaire de l'AMM a soumis des études relatives à la rhinopharyngite, la rhinosinusite, la pharyngite, la laryngite, le statut après une amygdalectomie et les infections des voies respiratoires supérieures en général.

En ce qui concerne la rhinopharyngite aiguë, la fusafungine s'est avérée également supérieure au placebo au niveau de l'évolution du score de symptômes nasaux après 4 jours de traitement chez les adultes dans trois études pivots (Chabolle, 1999<sup>5</sup>, Eccles 2000<sup>6</sup> et Bouter, 2002<sup>7</sup>) et l'analyse de l'ensemble de leurs données (Grouin 2003<sup>8</sup>). D'après les études soumises, au 4<sup>e</sup> jour de traitement, la possibilité d'amélioration par rapport à l'inclusion (soulagement des symptômes) pour un patient adulte du groupe recevant de la fusafungine est multipliée par 1,8 en comparaison avec un patient du groupe placebo.

Cependant, le PRAC a constaté plusieurs défis méthodologiques, les limitations des études étant inhérentes aux normes au moment de l'enregistrement. Bien qu'un certain degré d'efficacité ait été

---

<sup>5</sup> Chabolle F. Efficacy of a metered dose inhaler containing fusafungine administered for 7 days (4 puffs in the throat and 4 puffs in the nose 4 times a day) in the treatment of acute rhinopharyngitis in adults. A placebo-controlled parallel-group study. [Efficacité d'un inhalateur doseur contenant de la fusafungine administrée pendant 7 jours (4 bouffées dans la gorge et 4 bouffées dans le nez 4 fois par jour) dans le traitement de la rhinopharyngite aiguë chez l'adulte. Une étude contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.] 1999, Rapport d'étude [NP07224]

<sup>6</sup> Eccles R. Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (4 daily 8-puff administrations in nose and throat for 7 days). A double-blind placebo-controlled parallel-group study. [Traitement de la rhinopharyngite infectieuse aiguë par la fusafungine (4 administrations quotidiennes de 8 bouffées dans le nez et la gorge pendant 7 jours). Une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.] 2000, Rapport d'étude [NP07760]

<sup>7</sup> Bouter K. 7-day treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a double-blind placebo-controlled parallel-group study. [Traitement de 7 jours de la rhinopharyngite infectieuse aiguë par la fusafungine (1,0 mg x 4 fois par jour): une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, en groupes parallèles.] 2002, Rapport d'étude [NP08516]

<sup>8</sup> Grouin J.M, 2003, Treatment of acute infectious rhinopharyngitis with fusafungine (1.0 mg x 4 daily): a pooled analysis of three double blind placebo-controlled parallel group studies. [Traitement de la rhinopharyngite infectieuse aiguë par la fusafungine (1,0 mg x 4 fois par jour): une analyse de l'ensemble des données de trois études en double aveugle, contrôlées versus placebo, en groupes parallèles.] [NP08539]

observé au 4<sup>e</sup> jour, le PRAC est d'avis que les critères d'évaluation n'étaient pas cliniquement significatifs; au 7<sup>e</sup> jour, aucune différence n'a été identifiée et le produit n'était pas supérieur au placebo. Les études ont été conçues pour permettre de vérifier l'efficacité au 7<sup>e</sup> jour mais n'ont pas démontré d'efficacité à ce moment-là.

En ce qui concerne les données pédiatriques, le PRAC a sollicité l'avis du comité pédiatrique (PDCO). Le PDCO s'est interrogé sur la place de ce produit dans l'arsenal thérapeutique des maladies virales des voies respiratoires supérieures et a conclu que les informations sur les effets bénéfiques limités contenues dans la littérature n'indiquaient pas d'intérêt clinique différent de la fusafungine dans les différents sous-groupes d'âge pédiatriques.

En accord avec la position du PDCO, le PRAC a conclu que les données d'efficacité des médicaments contenant de la fusafungine destinés à une utilisation par voie buccale et nasale dans la population pédiatrique sont limitées.

Compte tenu des données fournies pour les autres indications (autres que la rhinopharyngite), le PRAC estime que la qualité des preuves cliniques est très mauvaise pour toutes ces indications.

En outre, dans la revue Cochrane par Reveiz *et al.* (2015), la fusafungine ou la fusafungine associée à la clarithromycine dans le traitement de la laryngite aiguë chez les adultes étaient plus efficaces que l'absence de traitement, mais uniquement à partir du 5<sup>e</sup> jour. Cependant, aucune différence n'a été observée aux 8<sup>e</sup> et 28<sup>e</sup> jours. Le PRAC soutient la conclusion de l'auteur selon laquelle les résultats obtenus avec la fusafungine ne sont pas pertinents dans la pratique clinique.

Il a également reconnu que des informations spécifiques sur l'efficacité de la fusafungine dans les infections documentées provoquées par streptococcus pyogenes ou viridans ne pouvaient être fournies.

Pendant l'évaluation, le PRAC a également remarqué que le titulaire de l'AMM a déclaré que les données disponibles n'étaient plus les indications d'angine et de laryngite; le titulaire de l'AMM a également confirmé que toutes les données disponibles ont été fournies et qu'aucune donnée supplémentaire ne pourra être transmise pour démontrer la sécurité clinique et les bénéfices de la fusafungine dans la gestion des maladies des voies respiratoires supérieures.

Le PRAC a sollicité l'avis du groupe scientifique consultatif (SAG) du CHMP concernant les anti-infectieux. Le SAG a convenu que, en dépit du fait que certains éléments de preuve viennent étayer les effets antibiotiques et anti-inflammatoires de la fusafungine, les preuves issues des essais cliniques étaient faibles.

Globalement, sur la base de ce qui précède et des avis exprimés par les experts du CHMP SAG au sujet des anti-infectieux, le PRAC a considéré que les données d'efficacité disponibles, y compris les données qui ont été publiées depuis l'autorisation initiale de mise sur le marché, n'ont démontré qu'une efficacité limitée de la fusafungine locale dans ses indications approuvées, ce qui ne prouve pas qu'il y a un bénéfice pour les patients dans le cadre actuel de la stratégie thérapeutique et des connaissances acquises sur les maladies des voies respiratoires supérieures.

### **Conclusions générales**

Le PRAC a étudié toutes les données disponibles soumises concernant l'efficacité et la sécurité cliniques des produits contenant de la fusafungine. Le PRAC a également tenu compte des opinions exprimées par les experts tels que le groupe scientifique consultatif (SAG) du CHMP sur les anti-infectieux et le comité pédiatrique (PDCO).

Le PRAC a estimé que l'utilisation de médicaments contenant de la fusafungine destinés à une administration par voie buccale et orale est associée à des réactions d'hypersensibilité (y compris allergiques) graves, pouvant inclure des décès, qui ont un délai d'apparition bref.

Les activités de minimisation des risques actuelles (restriction de l'indication à la rhinopharyngite aiguë et les contre-indications supplémentaires) sont considérées comme étant insuffisantes pour atténuer le risque de réactions d'hypersensibilité graves. Des activités de minimisation des risques complémentaires, telles que des modifications supplémentaires des informations sur le produit (une plus grande restriction de l'indication et des contre-indications, une limitation de la durée du traitement, l'ajout de la mention «ne pas inhaler» dans les mises en garde spéciales et les précautions d'utilisation, la limitation des excipients), du matériel de communication (la communication directe avec un professionnel de santé) et une délivrance uniquement sur ordonnance, ont donc également été envisagées. Le PRAC a estimé que les activités de minimisation des risques proposées par le titulaire de l'AMM ne réduiront pas suffisamment les risques d'effets indésirables graves.

En outre, les données d'efficacité disponibles ont uniquement démontré une efficacité limitée à l'appui des indications revendiquées au sujet de la fusafungine locale dans la rhinopharyngite, ce qui ne prouve pas qu'il y ait un bénéfice pour les patients dans le cadre actuel de la pratique thérapeutique clinique.

Par ailleurs, le PRAC a également constaté des incertitudes liées aux mécanismes d'action putatifs des effets antibactériens et anti-inflammatoires et l'apparition d'une résistance antimicrobienne ne peut être exclue.

Lors du traitement par des antibiotiques des infections des voies respiratoires supérieures, dont l'étiologie est principalement virale, le risque de sélection d'une résistance antimicrobienne ne peut être écarté. Le risque d'une résistance croisée ne peut pas non plus être exclu.

De plus, le PRAC est d'avis que la qualité des preuves cliniques est très mauvaise pour toutes les autres indications. Pendant l'évaluation, le PRAC a également remarqué que le titulaire de l'AMM a déclaré que les données disponibles n'étaient plus les indications d'angine et de laryngite; le titulaire de l'AMM a également confirmé que toutes les données disponibles ont été fournies et qu'aucune donnée supplémentaire ne pourra être transmise pour démontrer la sécurité clinique et les bénéfices de la fusafungine dans la gestion des maladies des voies respiratoires supérieures.

Le PRAC, en tenant dûment compte de l'effet thérapeutique des médicaments susmentionnés, a conclu que le rapport bénéfice/risque de la fusafungine destinée à une utilisation par voie buccale et nasale n'est pas favorable en vertu de l'article 116 de la directive 2001/83/CE pour des raisons de sécurité concernant des réactions d'hypersensibilité graves, voire potentiellement fatales, dans le cadre d'une efficacité clinique limitée pour une maladie spontanément résolutive. Le PRAC a estimé que les activités de minimisation des risques proposées et discutées au cours de l'évaluation ne suffisaient pas pour réduire le risque.

Le PRAC a donc conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la fusafungine destinée à une utilisation par voie buccale et nasale n'est pas favorable.

Le PRAC n'a pu identifier aucune mesure ou condition dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour la fusafungine dans l'une des indications actuelles. Le PRAC a donc conclu qu'un retrait, plutôt qu'une suspension, était justifié.

En outre, le PRAC a recommandé qu'en temps utile des communications soient diffusées.

## Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- le PRAC a pris en considération la procédure de saisine formée au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE résultant de données collectées dans le cadre d'activités de pharmacovigilance pour les médicaments contenant de la fusafungine destinés à une utilisation par voie buccale et nasale (voir annexe I).
- Le PRAC a examiné la totalité des données soumises à l'appui de la sécurité et de l'efficacité des produits contenant de la fusafungine destinés à une utilisation par voie buccale et nasale, y compris les soumissions des titulaires des AMM et les avis exprimés par les experts tels que le groupe scientifique consultatif (SAG) du CHMP sur les anti-infectieux et le comité pédiatrique (PDCO).
- Le PRAC a remarqué que des réactions d'hypersensibilité (y compris allergiques) graves pouvant engager le pronostic vital (voire entraîner des décès) ont été rapportées avec la fusafungine destinée à une utilisation par voie buccale et nasale et que celles-ci ont un délai d'apparition bref (y compris après la première dose).
- Après avoir examiné les données disponibles, le PRAC est d'avis que la fusafungine, dans le cadre d'une maladie discrète et de nature spontanément résolutive, est associée à un risque accru d'effets indésirables liés à l'hypersensibilité (incluant des réactions allergiques) et de réactions anaphylactiques, qui peuvent engager le pronostic vital et être fatals. En outre, malgré l'insuffisance des preuves permettant de conclure à un risque potentiel d'induction d'une résistance bactérienne, le risque d'une résistance croisée ne peut être exclu. .
- Le PRAC a tenu compte des données d'efficacité disponibles, y compris celles publiées depuis l'autorisation initiale de mise sur le marché, et a conclu que les preuves étayant les effets bénéfiques de la fusafungine dans toutes les indications approuvées sont faibles et que de tels effets ne sont pas significatifs cliniquement.
- Le PRAC a estimé que les activités de minimisation des risques discutées lors de l'évaluation, telles qu'une plus grande restriction de l'indication et des contre-indications supplémentaires, une limitation de la durée du traitement, l'ajout de mises en garde spéciales et de précautions d'utilisation, la limitation des excipients, la communication directe avec un professionnel de santé et une délivrance uniquement sur ordonnance, ne permettraient pas de réduire suffisamment le risque de réactions d'hypersensibilité (y compris les réactions allergiques).
- Par ailleurs, le PRAC n'a pu identifier aucune mesure ou condition dont la réalisation permettrait de démontrer un rapport bénéfice/risque positif pour la fusafungine dans l'une des indications actuelles. Le PRAC a donc conclu qu'un retrait, plutôt qu'une suspension, était justifié.

Par conséquent, le PRAC a conclu qu'en vertu de l'article 116 de la directive 2001/83/CE

- a. le médicament est nocif et que
- b. le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable.

Ainsi, conformément aux articles 31 et 32 de la directive 2001/83/CE, le PRAC recommande le retrait des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments visés à l'Annexe I.

**Position du CMDh**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh a approuvé l'ensemble des conclusions scientifiques du PRAC et des motifs de la recommandation.