

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Résumé général de l'évaluation scientifique de médicaments contenant de la vancomycine (voir Annexe I)

La vancomycine est un antibiotique de la famille des glycopeptides dont l'utilisation est autorisée depuis près de 60 ans. Son principal effet est bactéricide et il s'exerce principalement par l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire (synthèse des peptidoglycanes). Le spectre de la vancomycine comprend de nombreux pathogènes dont: *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes* et *Clostridium difficile*.

Les médicaments contenant de la vancomycine sont disponibles sur le marché sous la forme:

- de poudre pour solution injectable ou pour solution pour perfusion (500 mg et 1 000 mg), pour administration par voie intraveineuse; pour certains médicaments contenant de la vancomycine, les voies d'administration intrapéritonéale et orale sont autorisées;
- et de gélules, pour administration par voie orale.

Le chlorhydrate de vancomycine est défini comme le sel de chlorhydrate d'un mélange de glycopeptides apparentés dont les caractéristiques sont fixées par la monographie 1058 de la pharmacopée européenne (en cours de révision). Le principe actif est principalement obtenu par fermentation.

L'activité antibactérienne de la vancomycine est limitée aux micro-organismes à Gram positif. La vancomycine par voie intraveineuse est principalement utilisée pour traiter les infections graves induites par des micro-organismes résistants aux antibiotiques bêta-lactame, en particulier le *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM) et les *staphylocoques et les entérocoques à coagulase négative* (CoNS), ce dernier étant souvent tolérant aux antibiotiques β-lactames. Elle est également utilisée chez les patients allergiques aux pénicillines et aux céphalosporines. La vancomycine est également administrée par voie orale pour traiter une infection par *Clostridium difficile* (ICD).

Cependant, les augmentations des taux d'hétérorésistance et de tolérance à la vancomycine, ainsi que ses lacunes pharmacodynamiques (c'est-à-dire la lenteur de son activité bactéricide, la variabilité de sa pénétration dans les tissus) et cliniques (des échecs cliniques ont été rapportés chez des patients souffrant d'infections invasives causées par *Staphylococcus aureus* avec une CMI supérieure à 1 µg/mL) ont remis en question le rôle actuel de la vancomycine dans le traitement de ces infections.

L'émergence de pathogènes multirésistants est un problème croissant à l'échelle mondiale. Compte tenu de l'importance de garantir l'accès des patients de l'Union européenne à des antibiotiques efficaces, dans l'intérêt de la santé publique et afin de participer à la lutte contre la menace que représente la résistance antimicrobienne croissante, un examen critique du rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la vancomycine pour ses indications approuvées, y compris sa posologie, a été jugé nécessaire. De surcroît, des différences importantes entre les informations sur le produit des médicaments contenant de la vancomycine ont été recensées dans les États membres de l'UE, notamment en ce qui concerne les indications, la posologie et le mode d'administration, mais aussi dans d'autres rubriques d'informations sur le produit. Par conséquent, au regard de ce qui précède, l'Agence espagnole des médicaments (AEMPS) a estimé qu'il était dans l'intérêt de l'Union de saisir le CHMP et de lui demander de rendre un avis, au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la vancomycine et sur la nécessité de prendre des mesures réglementaires en la matière.

Dans son évaluation, le CHMP a examiné toutes les données disponibles, y compris les soumissions des titulaires de l'autorisation de mise sur le marché pendant la procédure et a consulté le comité

pédiatrique (PDCO), les groupes de travail compétents du CHMP: le groupe de travail sur les maladies infectieuses (IDWP), le groupe de travail sur la pharmacocinétique (PKWP), le groupe de travail «qualité» (QWP), le groupe de travail «modélisation et simulation» (MSWG) et des experts externes [European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)]. Le CHMP a notamment discuté de la nécessité de mettre à jour la formulation des informations sur le produit.

Après avoir examiné toutes les données disponibles, en prenant en considération les pratiques cliniques et les recommandations de lignes directrices cliniques actuelles, le CHMP a estimé que la vancomycine représente une alternative thérapeutique cruciale pour les indications suivantes:

- le traitement des infections compliquées de la peau et des tissus mous, des infections des articulations et des os, de la pneumonie communautaire, de la pneumonie nosocomiale et de la pneumonie acquise sous ventilateur, de l'endocardite infectieuse, de la bactériémie qui se manifeste, ou est suspectée de se manifester, en association avec l'une de ces infections [notamment celles causées par *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM)], de l'antibioprophylaxie peropératoire. Les lignes directrices actuelles de l'ESCMID¹² (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) et de l'IDSA³ (Infectious Diseases Society of America) soutiennent également son rôle dans le traitement des infections à SARM.
- Traitement de la méningite bactérienne aiguë. Le CHMP a noté que les lignes directrices actuelles pour le traitement de la méningite bactérienne aiguë de plusieurs associations savantes [les lignes directrices de l'ESCMID⁴, de l'IDSA⁵, des sociétés spécialistes conjointes du Royaume-Uni⁶, de la Fédération européenne des sociétés de neurologie (FESN)] recommandent la vancomycine pour le traitement empirique et étiologique du SARM (seul) et du *Streptococcus pneumoniae* résistant à la pénicilline (PRSP) en combinaison avec d'autres antibactériens chez l'adulte et l'enfant.
- Traitement de la péritonite associée à une dialyse péritonéale. Le CHMP a tenu compte des lignes directrices sur le traitement de la péritonite associée à une dialyse péritonéale chez l'adulte émises par l'ISPD (International Society for Peritoneal Dialysis) (Li PK et al., 2016⁷), les recommandations formulées par l'ISPD pour les patients pédiatriques (Warady BA et al., 2012⁸). De surcroît, le CHMP a examiné les données disponibles soumises dans le cadre de la procédure de saisine, dont plusieurs références renvoyant à la littérature publiée et une méta-analyse d'un total de 64 études (32 portant sur le traitement initial et la culture négative, 28 portant sur des traitements de bactéries à Gram positif et 24 portant sur des traitements de bactéries à Gram négatif) et de 21 essais cliniques randomisés (14 portant sur le traitement initial et la culture négative, 8 portant sur des traitements de bactéries à Gram positif et 8 portant sur des traitements de bactéries à Gram négatif), confirmant alors l'efficacité de la vancomycine dans le traitement de la péritonite associée à une dialyse péritonéale.

¹ Lignes directrices de l'ESCMID: https://www.escmid.org/escmid_publications/medical_guidelines/escmid_guidelines/

² Lignes directrices de

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

³ Lignes directrices de

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

⁴ Méningite bactérienne: lignes directrices de l'ESCMID pour la méningite bactérienne

[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 Lignes directrices communes: https://www.britishinfection.org/files/5614/5674/2938/McGill_meningitis_guidelines_Final_published_proof.pdf

⁷ Péritonite associée à une dialyse péritonéale <https://ispd.org/ispd-guidelines/>

Lignes directrices sur la prise en charge de la péritonite associée à une dialyse péritonéale chez l'adulte émises par l'ISPD (International Society for Pertoneal Dialysis) (Li PK et al., 2016) <http://www.pdiconnect.com/content/36/5/481.full>

⁸ Les recommandations de l'ISPD pour les patients en âge pédiatrique (Warady BA et al.,

2012) https://ispd.org/media/pdf/Consensus_Change_20_.pdf

- Le traitement des infections par *Clostridium difficile* (ICD), pour la vancomycine administrée par voie orale. Le CHMP a observé que l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infection) avait publié en 2009 un guide pour le traitement des infections^{9¹⁰} par *Clostridium difficile* qui est aujourd'hui en cours de révision. Ce guide fournit des recommandations pour le traitement des ICD initiales et récurrentes. Dans le cas d'une ICD bénigne clairement induite par la prise d'antibiotiques, il est envisageable d'arrêter la prise de l'antibiotique en cause et de surveiller la réponse clinique. Un traitement par vancomycine est recommandé dans les cas graves ou récurrents. Actuellement, l'efficacité de la prophylaxie médicale dans le traitement des ICD n'a pas été prouvée. Par conséquent, les antibiotiques prophylactiques ne sont pas recommandés.

Les indications suivantes concernant la vancomycine (par voie orale) pour le «*traitement de l'entérocolite staphylococcique*» et «*la décontamination du tractus gastro-intestinal (GI) chez les patients immunodéprimés en association avec une aminoglycoside*» n'ont pas été corroborées par le CHMP:

- En ce qui concerne le «*traitement de l'entérocolite staphylococcique*», le CHMP a conclu que les titulaires de l'AMM n'ont pas fourni suffisamment de données démontrant l'efficacité et la sécurité de la vancomycine par voie orale pour cette indication. De surcroît, le CHMP a noté que les lignes directrices cliniques mises à jour pour l'entérocolite staphylococcique (pour le diagnostic comme pour le traitement) ne font pas mention de cette utilisation de la vancomycine. Le CHMP a également observé que l'entérocolite staphylococcique est une infection rare et que son diagnostic demeure controversé. Au regard de l'insuffisance des éléments permettant d'en établir l'efficacité et la sécurité, le CHMP ne recommande pas cette indication.
- En ce qui concerne «*la décontamination du tractus gastro-intestinal (GI) chez les patients immunodéprimés lors de l'association avec une aminoglycoside*», le CHMP a examiné les données disponibles soumises tout au long de cette procédure. Les données transmises à l'appui de l'utilisation de la vancomycine pour la décontamination n'ont pas été jugées suffisamment probantes. De surcroît, le rôle de la décontamination digestive selective est controversé. Par conséquent, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la vancomycine pour l'indication «*décontamination du tractus gastro-intestinal (GI) chez les patients immunodéprimés lors de l'association avec une aminoglycoside*» n'est pas établi et que cette indication n'est donc pas recommandée.

Le CHMP s'est également intéressé à la recommandation posologique de la vancomycine pour les différentes indications approuvées et sous-populations de patients. La posologie la plus commune (1 g toutes les 12 heures) a été jugée adéquate par le CHMP d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique pour la majorité des patients présentant une fonction rénale normale et en s'appuyant sur la susceptibilité habituelle des staphylocoques [concentration minimale inhibitrice (CMI) ≤ 1 mg/L]. Le CHMP a néanmoins fait remarquer qu'une dose de 2 g/jour a souvent pour conséquence des valeurs de concentration minimales inférieures à l'objectif de 10 à 20 mg/L. Par conséquent, pour obtenir la concentration optimale, le CHMP est convenu que la dose de vancomycine doit être adaptée individuellement en fonction du poids, de l'âge, du type et de la gravité de l'infection sous-jacentes et de la réponse clinique. Les doses initiales de vancomycine doivent être calculées en fonction du poids corporel du patient.

⁹https://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. Le guide de l'ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) pour le traitement des infections par *Clostridium difficile* (ICD). Clin Microbiol Infect 2009; 15: 1067–1079

Le CHMP a reconnu que les lignes directrices thérapeutiques actuelles soulignent l'importance du suivi thérapeutique pharmacologique et de l'utilisation de la concentration résiduelle de la vancomycine comme substitut en vue d'atteindre l'ASC. Le CHMP a noté que les mesures des concentrations sériques à l'équilibre constituent un substitut valide pour vérifier si une exposition à la vancomycine est effectivement survenue. Toutefois, après avoir examiné les données présentées par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, le CHMP a également pris en considération les limites existantes de la surveillance des concentrations minimales dans certaines situations. La surveillance des concentrations minimales à elle seule peut ne pas suffire à orienter le dosage de la vancomycine dans tous les cas, car les niveaux records (concentrations maximales) sont principalement influencés par le volume de distribution. Par conséquent, le CHMP a discuté de différentes approches alternatives afin d'estimer l'exposition à la vancomycine.

De manière générale, le CHMP a estimé que, parmi les méthodes abordées, l'interpolation bayésienne semblait être une alternative appropriée: elle permet de prédire de nombreux paramètres pharmacocinétiques individuels pour l'extrapolation, réduit au minimum le nombre de mesures effectuées sur un patient et semble développer des stratégies optimales pour une intervention thérapeutique. En outre, conformément au résultat de la consultation du MSWG, le CHMP a conclu que les méthodes bayésiennes pouvaient être cliniquement utiles pour des prévisions de dosage plus précises à titre de mesure complémentaire du suivi thérapeutique pharmacologique de routine, en particulier chez les groupes de patients avec un profil pharmacocinétique altéré (c'est-à-dire, les enfants, les patients hémodynamiquement instables ou en soins intensifs), et a admis qu'elles font déjà l'objet d'une utilisation clinique. La formulation employée pour le suivi thérapeutique pharmacologique à la rubrique 4.2 du résumé des caractéristiques du produit a été modifiée en conséquence par le CHMP. Il est actuellement clair que la fréquence du suivi thérapeutique pharmacologique doit être personnalisée en fonction de la situation clinique et de la réponse au traitement; des recommandations spécifiques sont formulées pour les patients hémodynamiquement stables et instables, les patients dont la fonction rénale est normale et les patients sous hémodialyse intermittente. L'utilité potentielle des méthodes fondées sur un modèle dans la prédiction des exigences posologiques individuelles afin d'atteindre une ASC adéquate est également abordée. Une déclaration contenue dans la rubrique 4.2 avait été incluse en conséquence par le CHMP.

Le CHMP a également examiné la recommandation posologique chez la population pédiatrique. Pour les nourrissons et les enfants dont l'âge est compris entre 1 mois et 18 ans, le CHMP est convenu que, comme pour les adultes, la dose de vancomycine doit être adaptée individuellement en fonction du poids, de l'âge, du type et de la gravité sous-jacentes de l'infection et de la réponse clinique; les doses initiales de vancomycine doivent être calculées sur la base du poids corporel. Le CHMP a également admis que certains médicaments contenant de la vancomycine déjà autorisés contiennent des recommandations posologiques à la fois pour les nouveau-nés nés à terme et prématurés¹¹. Pour ce groupe spécifique, le PDCO a recommandé un schéma posologique possible basé sur l'âge post-menstruel [semblable au schéma posologique établi par le British National Formulary (BNF) pour les enfants], mais, de manière générale, le CHMP est convenu qu'aucune recommandation universelle concernant le schéma posologique des nouveau-nés ne pouvait être formulée et que, pour établir le schéma posologique de cette population, il convient de demander conseil auprès d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des nouveau-nés. Le RCP a été modifié en conséquence, pour inclure le schéma posologique chez l'enfant basé sur l'âge post-menstruel comme moyen éventuel de doser la vancomycine dans cette population.

Concernant le mode d'administration de la vancomycine sous forme de perfusion continue chez les patients pédiatriques, le PDCO a confirmé qu'elle est utilisée dans certains pays chez les nouveau-nés (et les enfants) souffrant d'infections graves, par exemple chez les patients atteints d'infections du

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

système nerveux central et/ou d'une bactériémie associée. Dans ces cas, des perfusions continues ont été utilisées en l'absence de réponse au traitement ou à la suite d'une persistance de niveaux sous-thérapeutiques de vancomycine, malgré l'optimisation de la posologie et de la fréquence lors de l'administration intermittente de vancomycine. Toutefois, les perfusions continues de vancomycine présentent quelques inconvénients, comme le fait qu'il puisse exister des problèmes de compatibilité avec d'autres solutions ou médicaments administrés en association par voie intraveineuse, des problèmes pratiques liés à la disponibilité réduite de tubulures lorsque les perfusions sont administrées sur une période de 24 h; un risque accru d'administrer une dose bolus de vancomycine lors du remplacement de la solution intraveineuse ou lorsqu'un autre médicament est perfusé dans la même tubulure intraveineuse que celle contenant de la vancomycine à raison de 24 h/jour, etc. En outre, les données existantes (comparatives notamment) sur l'utilisation d'une perfusion continue par comparaison avec une perfusion intermittente ne sont pas probantes.

Par conséquent, dans le RCP, le CHMP n'a pas pu recommander de posologie concrète pour la perfusion continue de la vancomycine par voie intraveineuse.

Le CHMP a également examiné le meilleur moyen d'exprimer le dosage et la dose des médicaments contenant de la vancomycine. Étant donné l'utilisation établie du milligramme dans la pratique clinique européenne pour prescrire ce médicament, le CHMP est d'avis qu'il est essentiel de conserver la convention d'étiquetage des produits contenant de la vancomycine par masse, c'est-à-dire en milligrammes. Cependant, afin de veiller à ce que la dose thérapeutique établie, exprimée en UI (activité), soit maintenue, et comme indiqué dans le document «Questions et réponses relatives à l'expression/déclaration de l'activité dans la composition quantitative et qualitative des médicaments contenant de la vancomycine» (EMA/CHMP/QWP/667469/2015), la quantité (en mg) de principe actif contenue dans le médicament doit être ajustée afin d'atteindre le dosage déclaré en UI. Le CHMP a également examiné les limites des substances et impuretés associées dans le principe actif et dans les produits finis; il a été conclu que les limites des composants et impuretés associés contenus dans le médicament et dans les produits finis déjà autorisés étaient acceptables. L'annexe III des lignes directrices du CHMP relatives aux spécifications des impuretés associées contenues dans les antibiotiques s'appliquerait aux nouveaux principes actifs et aux nouvelles sources de principes actifs existantes. Une fois la monographie sur la vancomycine de la pharmacopée européenne en vigueur, les limites relatives aux impuretés contenues dans le médicament et dans les produits finis devront être révisées en conséquence, le cas échéant.

Le CHMP a également examiné les données existantes concernant les effets indésirables observés à la suite de l'utilisation de la vancomycine et qui confirment que l'utilisation de vancomycine par voie parentérale est associée à une néphrotoxicité et à une ototoxicité, à des effets indésirables associés à la perfusion (toxicité pour les veines et les tissus par exemple) et à des réactions d'hypersensibilité. Le CHMP est convenu que ces risques peuvent être minimisés par des mises en garde et des recommandations adéquates dans les informations sur le produit.

Enfin, des révisions ont été apportées aux rubriques 5.1 et 5.2 afin de refléter les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques actuelles, ainsi qu'aux rubriques 1 et 2 afin de refléter la quantité de principe actif contenue dans le produit fini (sur la base de l'activité exprimée en UI), ainsi que la dose et le dosage des produits contenant de la vancomycine (qui doivent être exprimés en milligrammes). Le CHMP a constaté qu'aucune mise à jour des concentrations critiques de l'EUCAST n'était justifiée pour l'heure.

En conclusion, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice/risque des produits à base de vancomycine relevant du champ d'application de cette procédure demeure favorable dans des conditions normales d'utilisation, compte tenu des modifications convenues des informations sur le produit définies à l'annexe III de l'avis.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant de la vancomycine.

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

Considérant que:

- les médicaments contenant de la vancomycine jouent un rôle de plus en plus important dans le traitement des infections induites par des bactéries à Gram positif,
- les informations sur le produit existantes, y compris les indications, les recommandations posologiques ainsi que les informations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques relatives aux médicaments contenant de la vancomycine dans l'UE doivent être révisées conformément aux dernières informations disponibles,
- le CHMP a évalué le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la vancomycine 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 de l'autorisation de mise sur le marché au cours de la procédure ainsi que les recommandations du comité pédiatrique (PDCO), des groupes de travail compétents du CHMP: le groupe de travail sur les maladies infectieuses (IDWP), le groupe de travail sur la pharmacocinétique (PKWP), le groupe de travail «qualité» (QWP), le groupe de travail «modélisation et simulation» (MSWG) et des experts externes [le European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)],
- Le CHMP a estimé que la vancomycine représente une alternative thérapeutique essentielles dans le cadre du traitement d'infections graves (infections compliquées de la peau et des tissus mous, infections des articulations et des os, pneumonie communautaire, pneumonie nosocomiale, notamment pneumonie acquise sous ventilateur, endocardite infectieuse, méningite bactérienne aiguë, bactériémie qui se manifeste, ou est suspectée de se manifester, en association avec l'une de ces infections, antibioprophylaxie peropératoire, périctonite associée à une dialyse périctonale et traitement des infections à *Clostridium difficile*) induites par des pathogènes à Gram positif, en particulier les infections à SARM,
- le CHMP a estimé que les données disponibles sont suffisantes pour étayer les révisions de l'indication pour une utilisation par voie orale et par voie parentérale, ainsi que la posologie chez l'adulte et la population pédiatrique, en accord avec l'expérience clinique et les lignes directrices thérapeutiques actuelles,
- le CHMP a estimé que les risques de néphrotoxicité, d'ototoxicité, d'effets indésirables associés à la perfusion et de réactions d'hypersensibilité observés avec la vancomycine dans le cadre d'une utilisation par voie intraveineuse peuvent être réduits au minimum par des mises en garde et des recommandations adéquates dans les informations sur le produit,
- le CHMP a estimé que les données pharmacodynamiques et pharmacocinétiques contenues dans les informations sur le produit doivent être mises à jour,
- le CHMP a estimé que la quantité de principe actif contenue dans le produit fini est déterminée par, et systématiquement basée sur, l'activité exprimée en UI, et que le dosage et la dose des médicaments contenant de la vancomycine doivent continuer d'être exprimés en milligrammes,

En conséquence, le comité a conclu que le rapport bénéfice/risque des produits à base de vancomycine 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.