

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de handhaving van de vergunningen voor het in de handel brengen of de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen, naargelang van toepassing

Wetenschappelijke conclusies

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van producten op polymyxinebasis (zie bijlage A en bijlage I)

De opkomst van multi-geneesmiddelresistente gramnegatieve bacteriën die nosocomiale infecties veroorzaken, is over de hele wereld een groeiend probleem. Beperkte therapeutische opties hebben geleid tot toegenomen klinisch gebruik van colistine, een polymyxine-antibioticum dat meer dan vijftig jaar geleden werd ontwikkeld en dat zijn werking tegen een aantal multi-geneesmiddelresistente pathogenen heeft behouden. Dit is mogelijk vanwege het beperkte parenterale gebruik als gevolg van het bestaan van veiligere, minder neurotoxische en nefrotoxische therapeutische opties.

Dientengevolge is de bestaande preklinische en klinische farmacokinetische (PK) en farmacodynamische (PD) informatie beperkt, is de productinformatie in de loop der jaren niet significant geactualiseerd en zijn de doseringsregimes die tegenwoordig worden gebruikt niet gebaseerd op robuuste PK/PD-gegevens. Recente klinische ervaring en de medische literatuur wijzen dan ook op de dringende noodzaak de productinformatie te actualiseren, met name de indicaties, de doseringsaanbevelingen en de PK/PD-informatie, zoals benadrukt door recente rapporten van suboptimale werkzaamheid en de opkomst van colistineresistentie, met name bij gebruik als monotherapie. Bovendien kunnen verschillende bewoordingen in de wereld met betrekking tot de sterkte en dosering van colistineproducten resulteren in medicatiefouten en patiënten in gevaar brengen.

Polymyxines behoren momenteel tot de cruciale antibiotica, en met het oog op het belang van het garanderen van de beschikbaarheid van werkzame en veilige antibiotica om efficiënt te kunnen reageren op de dreiging van de verspreiding van antibioticaresistentie, heeft de Europese Commissie op 16 september 2013 een procedure in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, waarbij het CHMP is verzocht zijn mening te geven over de baten-risicoverhouding van producten op polymyxinebasis en over de noodzaak van reguleringsmaatregelen.

Het CHMP besloot dat de medische behoefte het grootst was voor hooggedoseerde producten voor parenteraal en inhalatiegebruik en dat de reikwijdte van de beoordeling tot deze geneesmiddelen diende te worden beperkt. De reikwijdte van de procedure omvat nationaal geregistreerde geneesmiddelen en een centraal geregistreerd geneesmiddel, Colobreathe (droog poeder voor inhalatie), geregistreerd in februari 2012. In zijn beoordeling heeft het CHMP alle beschikbare gegevens bestudeerd, waaronder die welke door houders van handelsvergunningen tijdens de procedure werden ingediend, en de werkgroepen Farmacokinetiek en Infectieziekten geraadpleegd.

Polymyxines zijn een groep van nature voorkomende antibiotica geproduceerd door de bacterie *Paenibacillus polymyxa*. Alleen polymyxine E (colistine genoemd) is goedgekeurd voor klinisch gebruik in de EU. Twee vormen van colistine worden klinisch gebruikt: colistinesulfaat en de microbiologisch inactieve voorloper, colistimethaatnatrium (CMN). Colistine heeft een relatief hoog toxiciteitsniveau dat gepaard gaat met parenterale toediening, en CMN werd daarom ontwikkeld voor parenteraal en inhalatiegebruik. CMN voor parenteraal gebruik is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige infecties veroorzaakt door gramnegatieve pathogenen, terwijl CMN voor inhalatiegebruik geïndiceerd is voor de behandeling van chronische longinfecties als gevolg van *P. aeruginosa* bij patiënten met cystische fibrose.

Na bestudering van alle beschikbare gegevens was het CHMP van mening dat CMN en colistine een cruciale therapeutische optie vertegenwoordigen in het arsenaal dat voorschrijvers ter beschikking hebben in het kader van de behandeling van infecties veroorzaakt door multi-geneesmiddelresistente gramnegatieve pathogenen. Een groot aantal PK/PD-onderzoeken werd bestudeerd samen met gegevens uit de klinische praktijkervaring, en het CHMP beschouwde de beschikbare gegevens als

voldoende ter ondersteuning van wijzigingen van de indicatie voor zowel de producten voor parenteraal als die voor inhalatiegebruik, in lijn met de klinische ervaring en de huidige therapeutische richtlijnen. Er werd overeengekomen dat colistine kan worden gebruikt zonder leeftijdsbeperkingen, maar alleen voor de behandeling van ernstige infecties. Een belangrijke zorg is het handhaven van de werkzaamheid van colistine tegen multi-geneesmiddelresistente pathogenen en het voorkomen van de selectie van resistentie die voorkomt uit monotherapie, en het CHMP is derhalve aanbevelingen overeengekomen voor de gelijktijdige toediening van parenterale colistine en andere antibiotica. De rubriek over dosering en toedieningswijze werd ook in zijn geheel herzien, voor alle patiëntensubpopulaties, om de optimale behandelingsregimes te definiëren voor het behalen van plasmaconcentraties boven de kritische minimale remmende concentraties. Met name is het CHMP van mening dat een oplaaddosis dient te worden toegediend om vanaf de allereerste toediening plasmaconcentraties boven de minimale remmende concentratie te garanderen. De gegevens waren echter in bepaalde patiëntenpopulaties uiterst beperkt en diengevolge konden geen sterke aanbevelingen worden gedaan voor patiënten met nierinsufficiëntie, nierfunctievervangende therapie of leverinsufficiëntie. De gegevens voor pediatrische patiënten waren ook bijzonder beperkt.

Het CHMP heeft de optimale uitdrukkingswijze voor de sterkte en dosering van polymyxinebevattende producten bestudeerd en is van mening dat, gezien het gevestigde gebruik van internationale units (IU) in de Europese klinische praktijk en in de Europese en Britse farmacopeeën, de Europese productinformatie voor CMS in IU uitgedrukt moet blijven. Het CHMP heeft echter een omzettingstabel voor de dosisinhoud geïntroduceerd met CMN uitgedrukt in IU, CMN uitgedrukt in mg en CBA uitgedrukt in mg, om bewustzijn te creëren over de verschillende uitdrukkingswijzen van de sterkte en dosering en om voorschrijvers te helpen die aanvullende informatie uit de literatuur halen.

Het CHMP heeft tevens de gegevens bestudeerd over bijwerkingen die zijn geobserveerd bij het gebruik van colistine, en is het erover eens dat het gebruik van colistine voor parenteraal gebruik gepaard gaat met nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit maar is van mening dat deze risico's moeten worden afgewogen tegen het risico van de onderliggende ziekte en de hoge mortaliteit als gevolg van de behandelde aandoeningen en dat ze voldoende kunnen worden afgezwakt door verklaringen in de samenvatting van de productkenmerken. Ten slotte werden uitgebreide wijzigingen aangebracht om de huidige farmacokinetische en farmacodynamische gegevens weer te geven, waaronder een update van de EUCAST-breekpunten en de lijst met gevoelige soorten. Overeenkomstige veranderingen werden opgenomen in de bijsluiters.

Concluderend is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van de producten op polymyxinebasis die binnen de reikwijdte van deze procedure vallen positief blijft, op voorwaarde dat wijzigingen, indien van toepassing, worden aangebracht in de productinformatie zoals uiteengezet in bijlage III van het advies. Met betrekking tot het centraal geregistreerde product Colobreathe beschouwde het CHMP de productinformatie als actueel, zonder dat deze hoeft te worden herzien.

Derhalve adviseerde het CHMP de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen voor de geneesmiddelen die in bijlage I worden genoemd, waarvoor de desbetreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in bijlage III van het advies. Voor Colobreathe, dat in bijlage A wordt genoemd, adviseerde het CHMP de handhaving van de handelsvergunning, zonder wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen.

Redenen voor de handhaving en de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen, naargelang van toepassing

Overwegende dat

- de bestaande preklinische en klinische gegevens en de productinformatie waaronder de indicaties, doseringsaanbevelingen en farmacokinetische en farmacodynamische informatie voor producten op polymyxinebasis in de EU niet actueel zijn of gebaseerd zijn op robuuste gegevens, zoals benadrukt door recente rapporten van suboptimale werkzaamheid en de opkomst van colistineresistentie;
- het CHMP een baten-risicobeoordeling heeft uitgevoerd van producten op polymyxinebasis krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, waarbij alle beschikbare gegevens zijn bestudeerd, waaronder reacties ingediend door de houders van handelsvergunningen tijdens de procedure en aanbevelingen van de werkgroepen Farmacokinetiek en Infectieziekten;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat colistimethaatsnatrium en colistine een cruciale therapeutische optie vertegenwoordigen in het kader van de behandeling van infecties veroorzaakt door multi-geneesmiddelresistente gramnegatieve pathogenen;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat de dosering en sterkte van producten op polymyxinebasis uitgedrukt dienen te blijven in internationale units;
- het CHMP de beschikbare gegevens beschouwt als voldoende ondersteuning voor revisies van de indicatie voor geneesmiddelen voor parenteraal gebruik en inhalatiegebruik, in lijn met klinische ervaring en huidige therapeutische richtlijnen;
- het CHMP van mening is dat de risico's van nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit die met colistine voor parenteraal gebruik zijn geobserveerd, dienen te worden afgewogen tegen het risico van de onderliggende ziekte en de hoge mortaliteit als gevolg van de behandelde aandoeningen en dat deze voldoende kunnen worden afgezwakt door waarschuwingen en aanbevelingen in de samenvatting van de productkenmerken;
- het CHMP uitgebreide wijzigingen heeft doorgevoerd in de samenvatting van de productkenmerken om de huidige farmacokinetische en farmacodynamische gegevens weer te geven, waaronder een actualisatie van de EUCAST-breekpunten en de lijst van gevoelige soorten,

heeft het Comité geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van de in deze procedure opgenomen producten op polymyxinebasis onder normale gebruiksomstandigheden nog steeds positief is, rekening houdend met de overeengekomen veranderingen van de productinformatie, voor zover van toepassing.