

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Los medicamentos a base de lisados bacterianos están autorizados en diversas indicaciones, como la prevención y el tratamiento de diferentes tipos de infecciones respiratorias. La autoridad nacional competente italiana (AIFA) consideró que los resultados de estudios recientes suscitan dudas sobre la eficacia de estos productos en las infecciones respiratorias. Por consiguiente, y teniendo en cuenta el conocido riesgo, muy raro, de reacciones inmunitarias graves asociado a estos productos, AIFA consideró que, en interés de la Unión, debía revisarse el impacto de estas cuestiones sobre la relación beneficio-riesgo del grupo de los productos a base de lisados bacterianos en sus indicaciones autorizadas para infecciones respiratorias.

Por consiguiente, el 8 de junio de 2018, la autoridad nacional competente italiana (AIFA) inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al CHMP que evaluara el impacto de las cuestiones anteriores sobre la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen lisados bacterianos para enfermedades respiratorias y que emitiera un dictamen sobre si debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse las correspondientes autorizaciones de comercialización.

El alcance de este procedimiento se limita a las enfermedades respiratorias.

Resumen general de la evaluación científica

Los medicamentos a base de lisados bacterianos contienen varias cepas de bacterias enteras, lisados bacterianos y fracciones bacterianas inactivados que se considera que estimulan el sistema inmunitario para que reconozca y combata las infecciones. Ocho medicamentos que contienen seis combinaciones diferentes de lisados de cepas bacterianas cuentan actualmente con autorizaciones de comercialización para uso en enfermedades respiratorias en los Estados Miembros (EM) de la Unión Europea (UE). Los productos tienen nombres diferentes en los EM y, aunque en el presente documento se utiliza el nombre más frecuente, debe entenderse que es aplicable a todas las denominaciones asociadas. Los lisados bacterianos están aprobados en los EM de la UE para una amplia variedad de indicaciones que pueden clasificarse en general como profilaxis y tratamiento de las infecciones de las vías respiratorias altas y bajas en adultos y niños.

Las infecciones respiratorias (IR) pueden diferenciarse en infecciones respiratorias altas y bajas. Infección respiratoria alta (IRA) es un término no específico que se utiliza para describir las infecciones agudas que afectan a la nariz, los senos paranasales, la faringe y la laringe. La IRA prototípica es el resfriado común. Las IRA son frecuentes en niños y adultos y constituyen una causa importante de morbilidad leve. Infección respiratoria baja (IRB) es una descripción amplia de un grupo de enfermedades que engloban la bronquitis aguda, la neumonía y las exacerbaciones de una enfermedad pulmonar crónica.

El análisis de los datos científicos relativos a los lisados bacterianos utilizados para la profilaxis y el tratamiento de las IR no pudo aclarar el mecanismo de acción de estos productos. La composición, la fabricación, la formulación, la dosis administrada, la pauta de tratamiento y la vía de administración de los diferentes lisados bacterianos disponibles para el tratamiento humano son heterogéneas. Todavía no se sabe si estas diferencias se traducen en efectos clínicos diferentes de los medicamentos; esta conclusión también fue respaldada por la reunión del grupo de expertos del grupo asesor científico sobre antiinfecciosos (SAG AI, por sus siglas en inglés).

Luivac está indicado para la profilaxis de las infecciones respiratorias recidivantes (IRR) en adultos y niños a partir de los 4 años de edad. En un EM, la indicación pediátrica está limitada a las IR altas recidivantes (IRAR). Tres ensayos aleatorizados controlados (EAC) con enmascaramiento doble realizados en niños y adultos demostraron la superioridad estadísticamente significativa de Luivac sobre el placebo en cuanto a una puntuación de intensidad no validada utilizada como criterio principal

de valoración, lo que impide extraer conclusiones en relación con la importancia clínica de los resultados. En un cuarto EAC con enmascaramiento doble y controlado con placebo realizado solo en adultos, la tasa de infección de base era muy baja y se demostró la superioridad sobre el placebo. Hay que señalar que los autores de un artículo de revisión sobre inmunomoduladores para la prevención de las IR en niños (Cardinale, 2015) llegaron a la conclusión de que no se disponía de pruebas suficientes de la eficacia de Luivac en el campo pediátrico. Parece que no se ha incluido ningún paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o bronquitis crónica en los estudios disponibles. La información de seguridad procedente de ensayos clínicos y de datos de farmacovigilancia coincidía con el perfil de seguridad conocido, según se describe en la información del producto; se han notificado reacciones de hipersensibilidad/alérgicas raras.

Respivax está indicado para la profilaxis y el tratamiento de las IR crónicas y recidivantes en adultos y niños a partir de los 3 años de edad. No se realizó ningún estudio robusto de Respivax. Se notificaron efectos favorables en un pequeño estudio controlado con placebo y en ocho estudios observacionales no controlados, todos ellos con problemas metodológicos graves. En general, se notificó una reacción adversa al medicamento (RAM) sin evaluación de la causalidad con Respivax, lo cual es muy indicativo de una infranotificación grave.

Lantigen B está indicado para la profilaxis y el tratamiento de las IRAR o de las IRA bacterianas en adultos y niños, como profilaxis de las IRR en adultos y de las IRA en niños o para la prevención de las IRR en adultos y niños a partir de los 3 años de edad. En varios estudios antiguos que presentaban limitaciones metodológicas se observaron efectos favorables de Lantigen B en la profilaxis de las IR en adultos y niños. En estudios más recientes con un diseño más robusto se notifican resultados contradictorios, ya que un estudio no logró demostrar un efecto estadísticamente significativo con respecto al placebo en adultos y niños, mientras que los resultados estadísticamente significativos del otro estudio realizado en adultos solo deben interpretarse con precaución a la vista de las deficiencias metodológicas observadas (Braido, 2014). Un metaanálisis en el que se notificó un efecto favorable también presentaba diversas limitaciones y el TAC tiene previsto revisarlo. No se identificó ningún estudio para evaluar el efecto de Lantigen B en el tratamiento de las IR. Solo se han registrado algunas RAM durante los últimos 12 años, lo cual puede indicar una infranotificación grave.

Buccalin está indicado para la profilaxis de las IRR en adultos y de las IRAR bacterianas en niños mayores de 6 meses o para la profilaxis de las IR bacterianas sin límites de edad. Un EAC reciente aportó pruebas limitadas de algunos efectos positivos en la profilaxis de las IR en adultos (mejoría estadísticamente significativa del número de días con IR); la importancia clínica de estos resultados es cuestionable, teniendo en cuenta que no se observó superioridad sobre el placebo en criterios secundarios de valoración importantes. Las pruebas limitadas de eficacia en la profilaxis de las IR en niños se basan principalmente en un estudio retrospectivo. No se realizó ningún estudio robusto de la profilaxis de las IR en niños; sin embargo, un estudio de cohortes retrospectivo y dos pequeños EAC aportan algunas pruebas limitadas de la eficacia. En total, se han registrado 9 RAM durante los últimos 16 años, lo cual puede indicar una infranotificación grave.

Ismigen está indicado para la profilaxis de las IRR en adultos y, en algunos EM, para el tratamiento de las IR agudas, subagudas recidivantes o crónicas, así como en un EM en niños a partir de los 3 años de edad. Un pequeño EAC con enmascaramiento doble y controlado con placebo y algunos estudios de apoyo con limitaciones metodológicas aportan algunas pruebas de la eficacia de Ismigen en la profilaxis de las IRA en adultos. Se obtuvieron resultados contradictorios en dos EAC con enmascaramiento doble y controlados con placebo que evaluaron Ismigen en la profilaxis de las IRB en adultos. No se realizó ningún estudio robusto de la profilaxis de las IR en niños, aunque se obtuvieron resultados positivos en algunos estudios sin enmascaramiento pequeños. No se identificó ningún estudio para evaluar el efecto de Ismigen en el tratamiento de las IR. La revisión del perfil de seguridad de Ismigen confirmó el riesgo conocido de reacciones de hipersensibilidad graves. Se

registraron dos casos de síndrome de Guillain-Barré cuya causalidad sigue sin conocerse por falta de información y sin un análisis estratificado por la edad apropiado de los resultados observados frente a los resultados previstos.

Broncho-Vaxom está indicado para la prevención y el tratamiento de las IRR en adultos y niños. En un EM, la indicación en niños está limitada a las IRAR bacterianas, mientras que en otros cinco también está autorizado en general como inmunoterapia. Dependiendo del EM, la indicación pediátrica cubre a los niños a partir de 1 año de edad o a partir de los 6 meses de edad o no presenta limitaciones. Aunque en la mayoría de los EAC con enmascaramiento doble y controlados con placebo y de los estudios de apoyo se notificaron efectos positivos de Broncho-Vaxom, no se considera que estos proporcionen pruebas sólidas de la eficacia en adultos o en niños, dadas las limitaciones metodológicas observadas. La revisión del perfil de seguridad de Broncho-Vaxom confirmó el riesgo conocido de reacciones de hipersensibilidad graves, en particular dos casos de reacciones anafilácticas potencialmente mortales y un caso de necrólisis epidérmica necrótica en un niño de 5 años de edad en el que la causalidad sigue siendo dudosa.

Ribomunyl está indicado para la profilaxis de las IRAR en niños mayores de 2 o 6 años dependiendo de la presentación y de las sobreinfecciones recidivantes en la bronquitis crónica en adultos. Se observaron resultados contradictorios en todos los EAC con enmascaramiento doble y controlados con placebo que presentaban limitaciones metodológicas. Un EAC reciente con enmascaramiento doble, controlado con placebo y bien diseñado en niños no logró demostrar ningún efecto significativo de Ribomunyl en el criterio principal de valoración (el número de IRA) ni en la mayoría de los criterios secundarios de valoración. Se observó un caso mortal de fiebre alérgica inducida por fármacos después de la reexposición.

Polyvaccinum gotas nasales está indicado para la profilaxis y el tratamiento de las IRAR en adultos y en niños a partir de los 6 años de edad y Polyvaccinum suspensión inyectable está indicado para uso profiláctico y terapéutico o como tratamiento adyuvante en caso de IR crónicas, de larga duración y recidivantes en adultos y niños a partir de los 2 años de edad. No se realizó ningún estudio robusto de Polyvaccinum y no se identificaron datos en adultos. Algunos estudios con limitaciones metodológicas importantes han mostrado resultados favorables con la suspensión inyectable y con las gotas nasales. Los informes posteriores a la comercialización hacían referencia principalmente a reacciones en el lugar de inyección para una presentación y a signos y síntomasseudogripales para la otra. Se sospecha un grado de infranotificación grave.

En conjunto, los datos disponibles son de mala calidad y no aportan pruebas sólidas sobre la eficacia de estos productos en las indicaciones autorizadas. Datos limitados aportan alguna prueba sobre la eficacia en la profilaxis de las infecciones respiratorias en diferentes grados dependiendo de los productos y de los grupos de edad. EAC más recientes y bien diseñados (p. ej., AIACE, ACASP, CLEARI) no lograron demostrar la eficacia de Ismigen en adultos con EPOC, de Luivac en adultos principalmente con IRA y de Ribomunyl en niños con IRA, aunque en algunos de estos estudios la tasa de infección de base era muy baja, lo cual complica la interpretación de los resultados. El SAG AI consideró que la extrapolación de los efectos clínicos de los medicamentos en la profilaxis de las IRA a las IRB y viceversa no está científicamente justificada debido a que las IR altas y bajas representan enfermedades diferentes. Hay que señalar que el Grupo de trabajo de la European Respiratory Society y de la European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases no recomienda el uso de lisados bacterianos orales para el tratamiento de las IRB en adultos (Woodhead, 2011). El SAG AI consideró que los datos indican cierta eficacia de estos productos en el contexto de la profilaxis únicamente en relación con las IRA, como prevención secundaria, en poblaciones con un riesgo mayor. El CHMP señaló que aunque las IRB graves pueden distinguirse claramente de las IRA (p. ej., exacerbación del asma, neumonía), numerosas IRA pueden dar lugar a afectación bronquial. El CHMP señaló también que, aunque algunos estudios indican que los efectos positivos observados estaban

relacionados principalmente con las IRA, en la mayoría de los estudios no fue posible diferenciar entre los efectos relacionados con la profilaxis de las IRA y los relacionados con la profilaxis de las IRB. Por consiguiente, no pudo extraerse ninguna conclusión definitiva sobre la eficacia en la indicación de profilaxis con arreglo a los datos disponibles.

No se han identificado nuevos riesgos para la seguridad y, en general, el perfil de seguridad no ha variado para estos productos. Hay que señalar que pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves. El CHMP señaló que la infranotificación es probable.

El CHMP consideró que la relación beneficio-riesgo de los lisados bacterianos no ha variado en el contexto de la profilaxis con respecto a sus subgrupos de IR recidivantes autorizados. Sin embargo, teniendo en cuenta la falta de pruebas sólidas, debe imponerse a los TAC de estos productos la realización de EAC de fase IV, multicéntricos, con enmascaramiento doble y controlados con placebo de acuerdo con protocolos acordados para caracterizar mejor la eficacia y la seguridad en sus indicaciones autorizadas. Esto también fue respaldado por el SAG AI. Se recomienda a los TAC que soliciten asesoramiento científico de las autoridades competentes pertinentes para diseñar estos estudios.

En el caso de Respivax, Lantigen B, Ismigen y Polyvaccinum, no se identificaron datos en el tratamiento de las IR, mientras que en el caso de Broncho-Vaxom los datos disponibles presentan importantes limitaciones metodológicas y representan un tamaño de muestra pequeño. También se acordó que la indicación de tratamiento no tenía por objeto indicar efectos curativos, sino que los productos podían utilizarse para prevenir complicaciones de las IR o infecciones adicionales. El SAG también consideró que la extrapolación de los efectos clínicos en la profilaxis de las IR altas y bajas al tratamiento de estas infecciones, y viceversa, no estaba científicamente justificada, opinión con la que el CHMP estaba de acuerdo. Teniendo en cuenta estas aclaraciones y la ausencia de datos que demuestren un efecto clínico en el contexto del tratamiento, el CHMP consideró que la indicación de tratamiento no refleja debidamente el uso previsto de los productos y que debía eliminarse toda referencia a un efecto terapéutico.

En la actualidad, algunas indicaciones especifican que los productos deben utilizarse únicamente para infecciones bacterianas; sin embargo, no hay motivos para ello, ya que en los estudios disponibles no se realizó un diagnóstico del patógeno. Además, teniendo en cuenta la gravedad de la neumonía, el CHMP consideró que debía añadirse una advertencia en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de todos los productos que tengan la indicación de IR sin especificar que desaconseje su uso en la prevención de la neumonía, dada la ausencia de datos que demuestren la eficacia en la profilaxis de este tipo de infección.

Tras examinar la idoneidad de las formulaciones y formas farmacéuticas para uso en las poblaciones pediátricas autorizadas de hasta 5 años de edad, el CHMP consideró que debían realizarse estudios de aceptabilidad en niños menores de 5 años para Respivax, Buccalin, Ismigen y Polyvaccinum suspensión inyectable. Debe indicarse explícitamente en todos los prospectos de los EM de la UE el grupo de edad mínima para el que puede utilizarse Luivac (a partir de los 4 años de edad). Además, dado el tamaño del comprimido de Buccalin, este no debe utilizarse en niños menores de 2 años; la indicación debe revisarse en consecuencia.

Por último, el CHMP señaló que los productos que contienen Polyvaccinum contienen fenol, un excipiente que debe evitarse. El TAC registrará los productos reformulados sin fenol en el primer trimestre de 2022.

En conclusión, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de los productos a base de lisados bacterianos para uso en enfermedades respiratorias no ha variado en el contexto de la profilaxis con respecto a sus subgrupos de IR recidivantes autorizados siempre que se mejore la caracterización de la

eficacia y la seguridad para el primer trimestre de 2026 mediante la realización de EAC de fase IV, multicéntricos y con enmascaramiento doble en esta indicación, y siempre que se introduzcan los cambios acordados en la información sobre el producto.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) examinó el procedimiento establecido en el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos a base de lisados bacterianos para uso en enfermedades respiratorias.
- El CHMP examinó la totalidad de los datos presentados sobre medicamentos a base de lisados bacterianos para uso en enfermedades respiratorias. Estos incluían las respuestas presentadas por los titulares de las autorizaciones de comercialización por escrito y durante las alegaciones verbales, la información presentada por un tercero y las opiniones expresadas por el grupo asesor científico sobre antiinfecciosos.
- El CHMP consideró que, en conjunto, los datos disponibles presentan limitaciones graves y no aportan pruebas sólidas de la eficacia de los productos en las indicaciones autorizadas. Datos limitados aportan alguna prueba de la eficacia en la profilaxis de las infecciones respiratorias recidivantes en diferentes grados dependiendo de los productos y de los grupos de edad. Sin embargo, no puede extraerse una conclusión definitiva sobre la eficacia en esta indicación.
- El CHMP consideró la falta de pruebas en el contexto del tratamiento y que el texto relativo al tratamiento no reflejaba el uso clínico previsto para esta indicación. Por consiguiente, el CHMP consideró que la indicación de tratamiento no es adecuada y que debe eliminarse.
- El CHMP consideró también la falta de pruebas procedentes de estudios clínicos sobre el uso de estos productos para la prevención de la neumonía, una infección grave, por lo que consideró que no debía recomendarse dicho uso.
- El CHMP consideró que los datos de seguridad revisados eran conformes con el perfil conocido de los productos.
- Por consiguiente, el CHMP consideró que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a base de lisados bacterianos para uso en enfermedades respiratorias no ha variado en el contexto de la profilaxis siempre que se mejore la caracterización de la eficacia y la seguridad de los productos mediante la realización de EAC de fase IV, multicéntricos y con enmascaramiento doble adecuados.

Dictamen del CHMP

En consecuencia, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos a base de lisados bacterianos para uso en enfermedades respiratorias sigue siendo favorable sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto y a las condiciones anteriormente descritas.

Por consiguiente, el CHMP recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos a base de lisados bacterianos para uso en enfermedades respiratorias.