

Annexe II

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Les médicaments à base de lysats bactériens sont autorisés pour diverses indications, notamment pour la prévention et/ou le traitement de différents types d'infections respiratoires. L'autorité nationale compétente italienne (AIFA) a estimé que les résultats d'études récentes jetaient le doute sur l'efficacité de ces produits en cas d'infections respiratoires. Dès lors, et compte tenu du risque très rare connu de réactions immunologiques graves associé à ces produits, l'AIFA a estimé qu'il était dans l'intérêt de l'Union de réévaluer l'incidence de ces préoccupations sur le rapport bénéfice/risque de la classe des produits à base de lysats bactériens pour leurs indications autorisées en cas d'infections respiratoires.

Le 8 juin 2018, l'autorité nationale compétente italienne (AIFA) a donc lancé une procédure de saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au CHMP d'évaluer l'incidence des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant des lysats bactériens utilisés en cas d'affections respiratoires, et d'émettre un avis quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

La portée de cette procédure est limitée aux affections des voies respiratoires.

Résumé général de l'évaluation scientifique

Les médicaments à base de lysats bactériens contiennent plusieurs souches de bactéries entières/lysats bactériens/fraction bactériennes inactivés supposés stimuler le système immunitaire pour qu'il reconnaisse et combatte les infections. Huit médicaments contenant six combinaisons différentes de lysats de souches bactériennes font actuellement l'objet d'autorisations de mise sur le marché dans les États membres de l'UE pour lutter contre des affections respiratoires. Ces produits portent différents noms dans les États membres et, si le nom le plus courant est utilisé dans le présent résumé, il doit s'entendre comme s'appliquant à tous les noms associés. Les lysats bactériens sont approuvés dans les États membres de l'UE pour un large spectre d'indications pouvant généralement être catégorisées comme prophylaxie et traitement d'IVRS et d'IVRI chez l'adulte et l'enfant.

Les infections des voies respiratoires peuvent être différenciées en infections des voies respiratoires supérieures et infections des voies respiratoires inférieures. «Infection des voies respiratoires supérieures» (IVRS) est un terme non spécifique utilisé pour décrire des infections aiguës touchant le nez, les sinus paranasaux, le pharynx et le larynx. L'IVRS type est le rhume. Les IVRS affectent communément aussi bien les enfants que les adultes et sont une cause majeure de morbidité modérée. «Infection des voies respiratoires inférieures» (IVRI) est une description générale d'un groupe d'entités pathologiques comprenant la bronchite aiguë, la pneumonie et les exacerbations d'une maladie pulmonaire chronique.

L'analyse des données scientifiques concernant les lysats bactériens utilisés pour la prophylaxie et le traitement d'IVR n'a pas permis d'éclaircir le mécanisme d'action de ces produits. La composition, la fabrication, la formulation, la dose administrée, le schéma thérapeutique et la voie d'administration des différents lysats bactériens disponibles pour la thérapie humaine sont hétérogènes. La question de savoir si ces différences se traduisent par des effets cliniques différents en fonction des médicaments reste sans réponse; le groupe consultatif scientifique a également soutenu cette conclusion lors de la réunion du groupe d'experts sur les anti-infectieux (GCS AI).

Luivac est indiqué pour la prophylaxie d'infections récidivantes des voies respiratoires chez l'adulte et l'enfant à partir de 4 ans. Dans un État membre, l'indication pédiatrique est restreinte aux IVR supérieures récidivantes (IVRS récidivantes). Trois ECR en double aveugle menés sur des enfants et des adultes ont montré la supériorité statistiquement significative de Luivac par rapport à un placebo en utilisant un score de gravité non validé comme critère d'évaluation principal, empêchant ainsi la formation de conclusions quant à la pertinence clinique des résultats. Dans le cadre d'un

quatrième ECR en double aveugle contrôlé versus placebo mené uniquement sur des adultes, le taux d'infection latente s'est avéré très faible et la supériorité par rapport au placebo a été démontrée. Il convient de noter que les auteurs d'un article examinant les immunomodulateurs utilisés pour prévenir les IVR chez l'enfant (Cardinale, 2015) ont conclu qu'il n'existait pas suffisamment d'éléments probants attestant l'efficacité de Luivac dans le domaine pédiatrique. Aucun patient souffrant de BPCO ou de bronchite chronique ne semble avoir été inclus dans les études disponibles. Les informations de sécurité provenant tant des essais cliniques que des données de pharmacovigilance correspondaient au profil de sécurité connu, comme décrit dans les informations sur le produit; de rares cas d'hypersensibilité/de réactions allergiques ont été signalés.

Respivax est indiqué pour la prophylaxie et le traitement d'IVR chroniques et récidivantes chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans. Aucune étude fiable n'a été menée sur Respivax. Des effets favorables ont été signalés dans le cadre d'une petite étude contrôlée versus placebo et de huit études d'observation non contrôlées, toutes entachées de sérieux problèmes méthodologiques. Au total, un effet indésirable du médicament, sans évaluation du lien de causalité, a été signalé pour Respivax, ce qui suggère fortement une sérieuse sous-déclaration.

Lantigen B est indiqué pour la prophylaxie et le traitement d'IVRS récidivantes ou d'IVRS bactériennes chez l'adulte et l'enfant, pour la prophylaxie d'IVR récidivantes chez l'adulte et d'IVRS chez l'enfant ou pour la prévention d'IVR récidivantes chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans. Des effets favorables de Lantigen B dans la prophylaxie d'IVR ont été observés chez les adultes et les enfants dans un certain nombre d'études anciennes, présentant des limites méthodologiques. Des études plus récentes, s'appuyant sur un schéma plus solide, font état de résultats contradictoires, l'une des études n'ayant démontré aucun effet statistiquement significatif par rapport à un placebo chez les adultes et les enfants, tandis que les résultats statistiquement significatifs de l'autre étude, menée uniquement sur des adultes, doivent être interprétés avec prudence au vu des insuffisances méthodologiques observées (Braido, 2014). Une méta-analyse faisant état d'un effet favorable présentait également un certain nombre de limites et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché prévoit de la réviser. Aucune étude évaluant l'effet de Lantigen B dans le traitement d'IVR n'a été mise en lumière. Seuls quelques effets indésirables du médicament ont été signalés au cours des 12 dernières années, ce qui peut indiquer une sérieuse sous-déclaration.

Buccalin est indiqué pour la prophylaxie d'IVR récidivantes chez l'adulte et d'IVRS bactériennes récidivantes chez l'enfant de plus de 6 mois ou pour la prophylaxie d'IVR bactériennes sans limite d'âge. Un récent essai contrôlé randomisé a fourni des données probantes limitées concernant certains effets positifs dans le cadre de la prophylaxie d'IVR chez l'adulte (amélioration statistiquement significative du nombre de jours d'IVR); la pertinence clinique de ces résultats est discutable compte tenu du fait qu'aucune supériorité par rapport au placebo n'a été observée pour d'importants critères d'évaluation secondaires. Les éléments probants limités attestant l'efficacité dans la prophylaxie d'IVR chez l'enfant ressortent principalement d'une étude rétrospective. Aucune étude fiable sur la prophylaxie d'IVR chez l'enfant n'a été menée; toutefois, une étude de cohorte rétrospective et deux petits essais contrôlés randomisés fournissent quelques éléments probants limités attestant l'efficacité. Au total, neuf effets indésirables ont été enregistrés au cours des 16 dernières années, ce qui peut indiquer une sérieuse sous-déclaration.

Ismigen est indiqué pour la prophylaxie d'IVR récidivantes chez l'adulte et, dans certains États membres, pour le traitement d'IVR aiguës, subaiguës récidivantes ou chroniques, et, dans un État membre, il est également indiqué chez l'enfant à partir de 3 ans. Un petit essai contrôlé randomisé en double aveugle contrôlé versus placebo et quelques études complémentaires entachées de limites méthodologiques fournissent certains éléments probants attestant l'efficacité d'Ismigen dans la prophylaxie d'IVRS chez l'adulte. Des résultats contradictoires ont été obtenus dans le cadre de deux ECR en double aveugle contrôlés versus placebo évaluant Ismigen dans le cadre de la prophylaxie

d'IVRI chez l'adulte. Aucune étude fiable n'a été menée sur la prophylaxie d'IVR chez l'enfant; quelques petites études ouvertes ont toutefois montré des résultats positifs. Aucune étude évaluant l'effet d'Ismigen dans le traitement d'IVR n'a été identifiée. Le réexamen du profil de sécurité d'Ismigen a confirmé le risque connu de graves réactions d'hypersensibilité. Deux cas de syndrome de Guillain-Barré ont été enregistrés, pour lesquels le lien de causalité reste inconnu en raison du manque d'informations et de l'absence d'analyse adéquate par groupe d'âge des résultats observés par rapport aux résultats attendus.

Broncho-Vaxom est indiqué pour la prévention et le traitement d'IVR récidivantes chez l'adulte et l'enfant. Dans un État membre, l'indication chez l'enfant est limitée aux IVRS récidivantes bactériennes, tandis que, dans cinq autres, Broncho-Vaxom est aussi généralement autorisé en tant qu'immunothérapie. En fonction de l'État membre, l'indication pédiatrique vise les enfants à partir d'1 an, de 6 mois, ou sans restriction. Si la plupart des essais contrôlés randomisés en double aveugle contrôlés versus placebo et des études complémentaires ont mis en lumière des effets positifs de Broncho-Vaxom, ils ne sont pas considérés comme apportant des éléments probants solides attestant l'efficacité chez l'adulte ou l'enfant au vu des limites méthodologiques observées. Le réexamen du profil de sécurité de Broncho-Vaxom a confirmé le risque connu de graves réactions d'hypersensibilité; en particulier, deux cas de réactions anaphylactiques potentiellement mortelles et une signalisation de nécrolyse épidermique toxique chez un enfant de 5 ans, pour lesquels le lien de causalité reste incertain, ont été observés.

Ribomunyl est indiqué pour la prophylaxie d'IVRS récidivantes chez l'enfant de plus de 2 ou 6 ans en fonction de la présentation, et pour les surinfections récidivantes de bronchites chroniques chez l'adulte. Des résultats contradictoires ont été observés dans tous les essais contrôlés randomisés en double aveugle contrôlés versus placebo, associés à des limites méthodologiques. Un récent essai contrôlé randomisé en double aveugle bien conçu, contrôlé versus placebo, mené sur des enfants n'a pas démontré d'effet significatif de Ribomunyl en ce qui concerne le critère d'évaluation principal (à savoir le nombre d'IVRS) et la plupart des critères d'évaluation secondaires. Un cas mortel de fièvre d'origine allergique due au médicament a été observé après réexposition.

Polyvaccinum en gouttes nasales est indiqué pour la prophylaxie et le traitement d'IVRS récidivantes chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois, et Polyvaccinum en suspension injectable est indiqué pour un usage prophylactique et thérapeutique ou comme traitement d'appoint en cas d'IVR à long terme, chroniques et récidivantes chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans. Aucune étude fiable n'a été menée sur Polyvaccinum et aucune donnée concernant son action chez l'adulte n'a été identifiée. Quelques études présentant des limites méthodologiques importantes ont fait état de résultats favorables avec la suspension injectable et les gouttes nasales. Les rapports après mise sur le marché concernaient principalement des réactions au site d'injection pour l'une des présentations et des signes et symptômes «grippaux» pour l'autre. Une sérieuse sous-déclaration est suspectée.

Dans l'ensemble, les données disponibles sont de mauvaise qualité et ne fournissent pas d'éléments probants solides attestant l'efficacité de ces produits dans leurs indications autorisées. Des données limitées fournissent certains éléments probants attestant l'efficacité dans le cadre de la prophylaxie d'infections respiratoires dans différentes mesures en fonction des produits et des groupes d'âge. Des essais contrôlés randomisés plus récents bien conçus (par exemple AIACE, ACASP, CLEARI) n'ont pas démontré l'efficacité d'Ismigen chez les adultes souffrant de BPCO, de Luivac chez les adultes souffrant principalement d'IVRS, et de Ribomunyl chez les enfants atteints d'IVRS, même si, dans certaines de ces études, le taux d'infection latente était très faible, compliquant ainsi l'interprétation des résultats. De l'avis du GCS AI, l'extrapolation aux IVRI des effets cliniques des médicaments utilisés en prophylaxie d'IVRS, et vice versa, n'est pas scientifiquement justifiée parce que les IVR supérieures et inférieures constituent des entités pathologiques différentes. Il convient de noter que le groupe de travail de la Société européenne de pneumologie et de la Société européenne de microbiologie clinique

et des maladies infectieuses ne recommande pas les lysats bactériens par voie orale pour la gestion des IVRI chez l'adulte (Woodhead, 2011). Le GCS AI a estimé que les données indiquaient une certaine efficacité de ces produits dans le cadre prophylactique uniquement pour les IVRS, en tant que prévention secondaire, pour les populations à risque accru. Le CHMP a fait remarquer que, s'il est vrai que les IVRI graves peuvent être clairement distinguées des IVRS (par exemple, exacerbation de l'asthme, pneumonie), de nombreuses IVRS peuvent s'étendre aux bronches. Le CHMP a également observé que, si certaines études suggèrent que les effets positifs constatés étaient principalement liés à des IVRS, dans la majorité des études, il n'était pas possible de faire la différence entre les effets liés à la prophylaxie d'IVRS et ceux liés à la prophylaxie d'IVRI. Dès lors, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée concernant l'efficacité dans l'indication de prophylaxie sur la base des données disponibles.

Aucun nouveau risque en matière de sécurité n'a été identifié et le profil de sécurité reste globalement inchangé pour ces produits. Il est noté que de graves réactions d'hypersensibilité peuvent se produire. Le CHMP a relevé qu'une sous-déclaration était probable.

Le CHMP a estimé que le rapport bénéfice/risque des lysats bactériens était inchangé dans le cadre prophylactique en ce qui concerne les sous-groupes d'IVR récidivantes pour lesquels ils sont autorisés. Cependant, compte tenu du manque d'éléments probants solides, la réalisation d'un essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle de phase IV contrôlé versus placebo conformément aux protocoles convenus doit être imposée aux titulaires d'une autorisation de mise sur le marché pour ces produits afin de caractériser davantage l'efficacité et la sécurité de leur(s) indication(s) autorisée(s). Cette mesure a été également soutenue par le GCS AI. Les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché sont invités à demander des conseils scientifiques aux autorités compétentes pertinentes pour concevoir ces études.

Pour Respivax, Lantigen B, Ismigen et Polyvaccinum, aucune donnée n'a été identifiée concernant le traitement d'IVR, tandis que, pour Broncho-Vaxom, les données disponibles présentent des limites méthodologiques majeures et représentent un échantillon de petite taille. Il a également été convenu que l'indication de traitement n'était pas censée indiquer que les produits ont des effets curatifs, mais plutôt qu'ils peuvent être utilisés pour prévenir des complications d'IVR ou d'autres infections. Le GCS a également estimé que l'extrapolation des effets cliniques observés en prophylaxie d'IVR supérieures et inférieures au traitement de ces infections, et vice versa, n'était pas scientifiquement justifiée, avis auquel a souscrit le CHMP. Compte tenu de ces précisions et de l'absence de données montrant un effet clinique dans le cadre thérapeutique, le CHMP était d'avis que l'indication thérapeutique ne reflète pas de manière appropriée l'usage prévu de ces produits et que toute référence à un effet thérapeutique devrait être supprimée.

Certaines indications précisent actuellement que les produits doivent être utilisés uniquement pour lutter contre les infections bactériennes; or, il n'existe aucune raison de l'affirmer, étant donné qu'aucun diagnostic du pathogène n'a été effectué dans les études disponibles. En outre, compte tenu de la gravité de la pneumonie, le CHMP a estimé qu'un avertissement devrait être ajouté dans le résumé des caractéristiques du produit de tous les produits présentant l'indication IVR non spécifiée afin de déconseiller l'usage dans le cadre de la prévention de la pneumonie au vu de l'absence de données démontrant l'efficacité pour la prophylaxie de ce type d'infection.

Après réexamen du caractère approprié des formulations et des formes pharmaceutiques destinées aux populations pédiatriques autorisées jusqu'à l'âge de 5 ans, le CHMP a estimé que des études d'acceptabilité chez les enfants de moins de 5 ans devraient être réalisées pour Respivax, Buccalin, Ismigen et Polyvaccinum en suspension injectable. Le groupe d'âge le plus bas pour lequel Luivac peut être utilisé (à partir de 4 ans) devrait être explicitement mentionné dans les informations sur le produit dans l'ensemble des États membres de l'UE. Par ailleurs, vu la taille des comprimés de Buccalin, ils ne

devraient pas être utilisés chez les enfants de moins de 2 ans; l'indication devrait être revue en conséquence.

Enfin, le CHMP a constaté que les produits contenant Polyvaccinum contiennent du phénol, un excipient qui devrait être évité. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché enregistrera des produits reformulés sans phénol avant le premier trimestre 2022.

En conclusion, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des produits contre les affections respiratoires à base de lysats bactériens est inchangé dans le cadre prophylactique en ce qui concerne les sous-groupes d'IVR récidivantes pour lesquels ils sont autorisés, pour autant que leur efficacité et leur sécurité soient davantage caractérisées avant le premier trimestre 2026 grâce à la réalisation d'essais contrôlés randomisés multicentriques en double aveugle de phase IV pour cette indication, et à condition que les modifications convenues des informations sur les produits soient appliquées.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a examiné la procédure au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour les médicaments à base de lysats bactériens utilisés en cas d'affections respiratoires.
- Le CHMP a analysé l'ensemble des données fournies pour les médicaments à base de lysats bactériens utilisés en cas d'affections respiratoires. Celles-ci incluaient les réponses communiquées par les titulaires d'une autorisation de mise sur le marché – par écrit et lors des explications orales –, les informations fournies par un tiers, ainsi que les avis exprimés par le groupe consultatif scientifique sur les anti-infectieux.
- Le CHMP a estimé que, dans l'ensemble, les données disponibles présentaient de sérieuses limitations et ne fournissaient pas d'éléments probants solides attestant l'efficacité des produits dans leurs indications autorisées. Des données limitées fournissent certains éléments probants attestant l'efficacité dans le cadre de la prophylaxie d'infections respiratoires récidivantes dans différentes mesures en fonction des produits et des groupes d'âge. Cependant, aucune conclusion définitive ne peut être tirée concernant l'efficacité dans cette indication.
- Le CHMP a pris en considération le manque d'éléments probants dans les cadres thérapeutiques et estimé que la formulation relative au traitement ne reflétait pas l'usage clinique prévu pour cette indication. Dès lors, il a estimé que l'indication thérapeutique n'était pas appropriée et devrait être supprimée.
- Le CHMP a également pris en considération le manque d'éléments probants issus d'études cliniques concernant l'utilisation de ces produits pour la prévention de la pneumonie, une infection grave, et il était dès lors d'avis qu'elle ne devrait pas être recommandée.
- Le CHMP a estimé que les données relatives à la sécurité réexaminées étaient conformes au profil connu des produits.
- Dès lors, le CHMP a considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de lysats bactériens utilisés en cas d'affections respiratoires est inchangé dans le cadre prophylactique, pour autant que l'efficacité et la sécurité des produits soient davantage caractérisées grâce à la réalisation d'un ou de plusieurs essais contrôlés randomisés multicentriques en double aveugle de phase IV.

Avis du CHMP

Par conséquent, le CHMP considère que le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de lysats bactériens utilisés en cas d'affections respiratoires reste favorable, sous réserve des modifications des informations sur le produit et des conditions décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments à base de lysats bactériens utilisés en cas d'affections respiratoires.