

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

I medicinali a base di lisati batterici sono autorizzati in varie indicazioni, compresa la prevenzione e/o il trattamento di diversi tipi di infezioni respiratorie. L'autorità nazionale competente italiana (AIFA) ha ritenuto che i risultati di studi recenti mettano in dubbio l'efficacia di tali prodotti nelle infezioni respiratorie. Pertanto, e tenendo conto del noto rischio molto raro di gravi reazioni immunologiche associate a questi prodotti, l'AIFA ha ritenuto che fosse nell'interesse dell'Unione riesaminare l'impatto di tali preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici della classe di prodotti a base di lisati batterici nelle loro indicazioni autorizzate per le infezioni respiratorie.

L'8 giugno 2018, l'autorità nazionale competente italiana (AIFA) ha quindi presentato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE chiedendo al CHMP di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti lisati batterici per le affezioni respiratorie e di emettere un parere sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

L'ambito di applicazione di questa procedura è limitato alle affezioni delle vie respiratorie.

Sintesi generale della valutazione scientifica

I medicinali a base di lisati batterici contengono diversi ceppi di batteri interi/lisati batterici/frazioni batteriche inattivati che si ritiene stimolino il sistema immunitario a riconoscere e combattere le infezioni. Attualmente, otto medicinali contenenti sei diverse combinazioni di lisati di ceppi batterici detengono autorizzazioni all'immissione in commercio per l'uso nelle affezioni respiratorie negli Stati membri dell'UE. I prodotti hanno denominazioni diverse negli Stati membri e, sebbene nel presente documento venga utilizzata la denominazione più comune, è da intendersi come applicabile a tutte le denominazioni associate. I lisati batterici sono approvati negli Stati membri dell'UE per un ampio spettro di indicazioni che possono essere classificate in generale come profilassi e trattamento delle URTI e delle LRTI negli adulti e nei bambini.

Le infezioni delle vie respiratorie possono essere distinte in infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori. Infezione delle vie respiratorie superiori (URTI) è un'espressione non specifica impiegata per descrivere le infezioni acute che interessano naso, seni paranasali, faringe e laringe. L'URTI per antonomasia è il comune raffreddore. L'URTI si presenta comunemente sia nei bambini che negli adulti ed è una delle principali cause di morbilità lieve. L'espressione infezione delle vie respiratorie inferiori (LRTI) descrive un gruppo di entità patologiche, comprendente bronchite acuta, polmonite e riacutizzazioni della malattia polmonare cronica.

L'analisi dei dati scientifici relativi ai lisati batterici utilizzati per la profilassi e il trattamento dell'infezione delle vie respiratorie (RTI) non è stata in grado di chiarire il meccanismo d'azione di questi prodotti. La composizione, la fabbricazione, la formulazione, la dose somministrata, il regime posologico/lo schema terapeutico e la via di somministrazione di diversi lisati batterici disponibili nella terapia umana sono eterogenei. Non è noto se queste differenze si traducano in differenti effetti clinici dei medicinali; questa conclusione è stata sostenuta anche dal gruppo consultivo scientifico, un gruppo di esperti che si riunisce sugli anti-infettivi (SAG AI).

Luivac è indicato per la profilassi delle infezioni ricorrenti delle vie respiratorie (RRTI) negli adulti e nei bambini a partire dai 4 anni di età. In uno Stato membro, l'indicazione pediatrica è limitata all'infezione ricorrente delle vie respiratorie superiori (RURTI). Tre sperimentazioni controllate randomizzate in doppio cieco, condotte in bambini e adulti, hanno mostrato la superiorità statisticamente significativa di Luivac rispetto al placebo per quanto riguarda un punteggio di gravità non convalidato utilizzato come endpoint primario, precludendo in tal modo la possibilità di trarre delle conclusioni sulla rilevanza clinica dei risultati. In una quarta sperimentazione controllata randomizzata in doppio cieco, controllata con placebo, condotta solo negli adulti, il tasso di infezione di fondo era molto basso e veniva

dimostrata una superiorità rispetto al placebo. È stato osservato che gli autori di un articolo di sintesi sugli immunomodulatori per la prevenzione di RTI nei bambini (Cardinale, 2015) sono giunti alla conclusione che non sono disponibili prove sufficienti dell'efficacia di Luivac in ambito pediatrico. Nessun paziente affetto da BPCO o bronchite cronica sembra essere stato incluso negli studi disponibili. Le informazioni sulla sicurezza derivanti dalle sperimentazioni cliniche e dai dati di farmacovigilanza erano in linea con il profilo di sicurezza noto, come descritto nelle informazioni sul prodotto; sono state segnalate rare reazioni allergiche/di ipersensibilità.

Respivax è indicato per la profilassi e il trattamento di RTI cronica e ricorrente negli adulti e nei bambini a partire dai tre anni di età. Non è stato condotto alcuno studio esauriente per Respivax. Sono stati segnalati effetti favorevoli in un piccolo studio controllato con placebo e in otto studi osservazionali non controllati, ciascuno affetto da gravi problemi metodologici. Complessivamente, per Respivax è stata segnalata una reazione avversa al farmaco (ADR) senza valutazione della causalità, il che è fortemente indicativo di una grave sottosegnalazione.

Lantigen B è indicato per la profilassi e il trattamento di RURTI o URTI batterica negli adulti e nei bambini, come profilassi di RRTI negli adulti e di URTI nei bambini o per la prevenzione di RRTI negli adulti e nei bambini a partire dai tre anni di età. Gli effetti favorevoli di Lantigen B nella profilassi di RTI sono stati osservati in adulti e bambini in una serie di studi precedenti con limiti metodologici. Studi più recenti con un disegno più robusto segnalano risultati contrastanti in quanto uno studio non è riuscito a dimostrare un effetto statisticamente significativo rispetto al placebo negli adulti e nei bambini, mentre i risultati statisticamente significativi dell'altro studio condotto solo negli adulti devono essere interpretati con cautela in considerazione delle carenze metodologiche osservate (Braido, 2014). Anche una meta-analisi che segnalava un effetto favorevole presentava una serie di limiti e il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio intende rivederla. Non è stato individuato alcuno studio che valutasse l'effetto di Lantigen B nel trattamento delle RTI. Negli ultimi 12 anni, sono state raccolte soltanto poche ADR, il che potrebbe indicare una grave sottosegnalazione.

Buccalin è indicato per la profilassi di RRTI negli adulti e di RURTI batterica nei bambini di età superiore ai sei mesi o per la profilassi di RTI batterica senza limiti di età. Una recente sperimentazione controllata randomizzata ha fornito prove limitate di alcuni effetti positivi nella profilassi delle RTI negli adulti (miglioramento statisticamente significativo nel numero di giorni con RTI); la rilevanza clinica di questi risultati è discutibile, considerando che non è stata osservata alcuna superiorità rispetto al placebo per importanti endpoint secondari. La limitata evidenza dell'efficacia nella profilassi delle RTI nei bambini si basa principalmente su uno studio retrospettivo. Nessuno studio esauriente è stato condotto sulla profilassi dei bambini con RTI; tuttavia, uno studio di coorte retrospettivo e due piccole sperimentazioni controllate randomizzate forniscono una qualche prova limitata dell'efficacia. Complessivamente, sono state registrate nove ADR negli ultimi 16 anni, il che potrebbe indicare una grave sottosegnalazione.

Ismigen è indicato per la profilassi di RRTI negli adulti e in alcuni Stati membri per il trattamento di RTI acuta, subacuta ricorrente o cronica e in uno Stato membro nei bambini a partire dai tre anni di età. Una piccola sperimentazione controllata randomizzata in doppio cieco, controllata con placebo, e alcuni studi di supporto con limiti metodologici forniscono una qualche prova dell'efficacia di Ismigen nella profilassi delle URTI negli adulti. Risultati contrastanti sono stati ottenuti da due sperimentazioni controllate randomizzate in doppio cieco, controllate con placebo, che hanno valutato Ismigen nella profilassi di LRTI negli adulti. Nessuno studio esauriente è stato condotto sulla profilassi delle RTI nei bambini, tuttavia alcuni piccoli studi in aperto hanno mostrato risultati positivi. Non è stato individuato alcuno studio che abbia valutato l'effetto di Ismigen nel trattamento delle RTI. Il riesame del profilo di sicurezza di Ismigen ha confermato il noto rischio di gravi reazioni di ipersensibilità. Sono stati registrati due casi di sindrome di Guillain-Barré, la cui causalità resta non nota per mancanza di informazioni e assenza di un'adeguata analisi osservazionale vs previsionale stratificata per età.

Broncho-Vaxom è indicato per la prevenzione e il trattamento di RRTI negli adulti e nei bambini. In uno Stato membro, l'indicazione nei bambini è limitata alla RURTI batterica, mentre in altri cinque è anche generalmente autorizzato come immunoterapia. A seconda dello Stato membro, l'indicazione pediatrica riguarda i bambini a partire da un anno di età, da sei mesi oppure senza restrizioni. Sebbene la maggior parte delle sperimentazioni controllate randomizzate in doppio cieco, controllate con placebo, e degli studi di supporto abbia segnalato effetti positivi di Broncho-Vaxom, non si ritiene che questi forniscano solidi elementi di prova dell'efficacia negli adulti o nei bambini, in considerazione dei limiti metodologici rilevati. Il riesame del profilo di sicurezza di Broncho-Vaxom ha confermato il noto rischio di gravi reazioni di ipersensibilità, in particolare sono stati registrati due casi di reazioni anafilattiche potenzialmente letali e una segnalazione di necrosi epidermica tossica in un bambino di cinque anni di età in cui la causalità rimane incerta.

Ribomunyl è indicato per la profilassi di RURTI in bambini di età superiore ai due o ai sei anni, a seconda della presentazione, e di ricorrenti superinfezioni nella bronchite cronica negli adulti. In tutte le sperimentazioni controllate randomizzate in doppio cieco, controllate con placebo, sono stati osservati risultati contrastanti associati a limiti metodologici. Una recente sperimentazione controllata randomizzata, ben progettata, in doppio cieco, controllata con placebo, nei bambini non è riuscita a dimostrare alcun effetto significativo di Ribomunyl nell'endpoint primario (ossia il numero di URTI) e nella maggior parte degli endpoint secondari. Un caso letale di febbre allergica indotta da farmaci è stato registrato a seguito di riesposizione.

Le gocce nasali di Polyvaccinum sono indicate per la profilassi e il trattamento di RURTI negli adulti e nei bambini a partire dai sei mesi di età e la sospensione iniettabile è indicata per l'uso profilattico e terapeutico o per il trattamento aggiuntivo in caso di RTI di lunga durata, cronica e ricorrente negli adulti e nei bambini a partire dai due anni di età. Non è stato condotto uno studio esauriente per Polyvaccinum e non sono stati individuati dati negli adulti. Alcuni studi con significativi limiti metodologici hanno segnalato risultati favorevoli con la sospensione iniettabile e le gocce nasali. Le segnalazioni post-immissione in commercio riguardavano principalmente reazioni al sito di iniezione per una presentazione e segni e sintomi simil-influenzali per l'altra. Si sospetta una grave sottosegnalazione.

Complessivamente, i dati disponibili sono di scarsa qualità e non forniscono solidi elementi di prova dell'efficacia di questi prodotti nelle rispettive indicazioni autorizzate. Dati limitati forniscono una qualche prova dell'efficacia nella profilassi delle infezioni respiratorie in misura diversa a seconda dei prodotti e delle fasce d'età. Sperimentazioni controllate randomizzate più recenti e ben progettate (ad esempio, AIACE, ACASP, CLEARI) non sono riuscite a dimostrare l'efficacia di Ismigen negli adulti con BPCO, di Luivac negli adulti principalmente affetti da URTI e di Ribomunyl nei bambini con URTI, sebbene in alcuni studi il tasso di infezione di fondo fosse molto basso, il che complica l'interpretazione dei risultati. Il SAG AI era del parere che l'estrapolazione degli effetti clinici dei medicinali nella profilassi di URTI alla LRTI e viceversa non fosse scientificamente giustificata in quanto le infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori rappresentano entità patologiche differenti. Degno di nota, la task force della Società europea di pneumologia (European Respiratory Society, ERS) e della Società europea di microbiologia clinica e malattie infettive (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) non raccomanda lisati batterici orali per la gestione di LRTI negli adulti (Woodhead, 2011). Il SAG AI ha ritenuto che i dati indichino una certa efficacia di questi prodotti nel contesto della profilassi solo in relazione alle URTI, come prevenzione secondaria, per le popolazioni a rischio più elevato. Il CHMP ha osservato che mentre la LRTI grave può essere chiaramente distinta dall'URTI (ad esempio, riacutizzazione dell'asma, polmonite), numerose URTI possono portare al coinvolgimento dei bronchi. Il CHMP ha altresì rimarcato che mentre alcuni studi suggeriscono che gli effetti positivi osservati fossero principalmente legati alle URTI, per la maggior parte degli studi non è stato possibile distinguere tra gli effetti correlati alla profilassi delle URTI e quelli relativi alla profilassi

delle LRTI. Pertanto, sulla base dei dati disponibili, non è possibile trarre una conclusione definitiva in merito all'efficacia nell'indicazione di profilassi.

Non è stato identificato alcun nuovo rischio per la sicurezza e il profilo di sicurezza rimane complessivamente invariato per questi prodotti. Si sottolinea che possono verificarsi gravi reazioni di ipersensibilità. Il CHMP ha osservato che è probabile la sottosegnalazione.

Il CHMP ha ritenuto invariato il rapporto rischi/benefici dei lisati batterici nel contesto della profilassi per quanto riguarda i sottogruppi autorizzati delle RTI ricorrenti. Tuttavia, considerata la mancanza di solidi elementi di prova, ai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio di questi prodotti dovrebbe essere imposta la conduzione di sperimentazioni controllate randomizzate multicentriche, di fase IV, controllate con placebo, in doppio cieco, secondo protocolli concordati, al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza in una o più delle indicazioni autorizzate. Anche il SAG AI ha sostenuto questa posizione. I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono incoraggiati a chiedere un parere scientifico alle autorità competenti pertinenti per progettare questi studi.

Per Respivax, Lantigen B, Ismigen e Polyvaccinum, non sono stati individuati dati nel trattamento delle RTI, mentre per Broncho-Vaxom i dati disponibili presentano importanti limiti metodologici e rappresentano un campione di dimensioni ridotte. È stato inoltre concordato che l'indicazione del trattamento non era intesa a indicare effetti curativi, ma piuttosto che i prodotti potessero essere utilizzati per prevenire le complicanze delle RTI o ulteriori infezioni. Il gruppo consultivo scientifico ha inoltre ritenuto che l'estrapolazione degli effetti clinici nella profilassi delle infezioni alle vie respiratorie superiori e inferiori al trattamento di queste infezioni e viceversa non fosse scientificamente giustificata, il che è stato approvato dal CHMP. Considerati questi chiarimenti e l'assenza di dati che mostrino un effetto clinico nel contesto del trattamento, il CHMP era del parere che l'indicazione del trattamento non rispecchi adeguatamente l'uso previsto dei prodotti e qualsiasi riferimento a un effetto terapeutico debba essere eliminato.

Alcune indicazioni attualmente specificano che i prodotti devono essere utilizzati solo per le infezioni batteriche; tuttavia, per questa affermazione non sussistono giustificazioni in quanto negli studi disponibili non è stata eseguita alcuna diagnosi dell'agente patogeno. Inoltre, considerata la gravità della polmonite, il CHMP ha ritenuto che si debba aggiungere un'avvertenza nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di tutti i medicinali con l'indicazione di RTI non specificata per sconsigliarne l'uso nella prevenzione della polmonite in considerazione dell'assenza di dati che dimostrino l'efficacia per la profilassi di questo tipo di infezione.

Dopo aver esaminato l'adeguatezza delle formulazioni e delle forme farmaceutiche per l'uso nelle popolazioni pediatriche autorizzate fino ai cinque anni di età, il CHMP ha ritenuto che debbano essere eseguiti studi di accettabilità nei bambini di età inferiore ai cinque anni per Respivax, Buccalin, Ismigen, Polyvaccinum sospensione iniettabile. La fascia di età minima per la quale Luivac può essere utilizzato (a partire dai quattro anni di età) deve essere esplicitamente dichiarata in tutte le informazioni sul prodotto degli Stati membri dell'UE. Inoltre, in considerazione delle sue dimensioni, la compressa di Buccalin non deve essere usata nei bambini al di sotto dei due anni di età; l'indicazione deve essere rivista di conseguenza.

Infine, il CHMP ha osservato che i prodotti contenenti Polyvaccinum contengono fenolo, un eccipiente che deve essere evitato. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio registrerà i prodotti riformulati senza fenolo entro il primo trimestre del 2022.

In conclusione, il CHMP ritiene invariato il rapporto rischi/benefici dei prodotti a base di lisati batterici per l'uso nelle affezioni respiratorie nel contesto della profilassi per quanto riguarda i loro sottogruppi autorizzati di RTI ricorrenti, a condizione che la loro efficacia e sicurezza siano ulteriormente caratterizzate entro il primo trimestre del 2026 mediante la conduzione di sperimentazioni controllate

randomizzate multicentriche di fase IV, in doppio cieco, in questa indicazione e a condizione che vengano apportate le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto.

Motivi del parere del CHMP

Considerando che:

- il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha esaminato la procedura di cui all'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE per i medicinali a base di lisati batterici per l'uso nelle affezioni respiratorie;
- il CHMP ha preso in considerazione la totalità dei dati presentati per i medicinali a base di lisati batterici per l'uso nelle affezioni respiratorie. Ciò includeva le risposte fornite per iscritto dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio e durante le spiegazioni orali, le informazioni presentate da una terza parte, nonché le opinioni espresse dal gruppo consultivo scientifico sugli anti-infettivi;
- il CHMP ha ritenuto che, nel complesso, i dati disponibili presentino gravi limitazioni e non forniscano solidi elementi di prova dell'efficacia dei prodotti nelle loro indicazioni autorizzate. Dati limitati forniscono una qualche prova dell'efficacia nella profilassi delle infezioni respiratorie ricorrenti in misura diversa a seconda dei prodotti e delle fasce d'età. Tuttavia, non è possibile trarre una conclusione definitiva sull'efficacia in questa indicazione;
- il CHMP ha preso in considerazione la mancanza di prove nel contesto del trattamento e ritenuto che la formulazione del trattamento non riflettesse l'uso clinico previsto per questa indicazione. Pertanto, il CHMP ha ritenuto che l'indicazione del trattamento non sia appropriata e debba essere eliminata;
- il CHMP ha inoltre preso in considerazione la mancanza di prove da studi clinici sull'uso di questi prodotti per la prevenzione della polmonite, una grave infezione, e pertanto era del parere che non debba essere raccomandato;
- il CHMP ha ritenuto che i dati di sicurezza esaminati fossero conformi al profilo noto dei prodotti;
- pertanto, il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di lisati batterici per l'uso nelle affezioni respiratorie sia invariato nel contesto della profilassi a condizione che l'efficacia e la sicurezza dei prodotti siano ulteriormente caratterizzate mediante la conduzione di una o più appropriate sperimentazioni controllate randomizzate, multicentriche, di fase IV, in doppio cieco.

Parere del CHMP

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per i medicinali a base di lisati batterici per l'uso nelle affezioni respiratorie fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto e le condizioni descritte in precedenza.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali a base di lisati batterici per l'uso nelle affezioni respiratorie.