

## **Anexo II**

### **Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Os medicamentos à base de lisados bacterianos estão autorizados em várias indicações, incluindo a prevenção e/ou o tratamento de diferentes tipos de infeções respiratórias. A autoridade nacional competente da Itália (AIFA) considerou que os resultados de estudos recentes levantam dúvidas sobre a eficácia destes medicamentos nas infeções respiratórias. Deste modo, e tendo em conta o risco muito raro conhecido de reações imunológicas graves associadas a estes medicamentos, a AIFA considerou ser do interesse da União rever o impacto destas preocupações na relação benefício-risco da classe de medicamentos à base de lisados bacterianos nas suas indicações autorizadas para infeções respiratórias.

Por conseguinte, em 8 de junho de 2018, a autoridade nacional competente da Itália (AIFA) iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE e solicitou ao CHMP que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm lisados bacterianos para doenças respiratórias e que emitisse um parecer sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O âmbito deste procedimento está limitado às doenças do trato respiratório.

### Resumo da avaliação científica

Os medicamentos à base de lisados bacterianos contêm várias estirpes de bactérias inteiras inativadas/lisados bacterianos/frações bacterianas que, supostamente, estimulam o sistema imunitário a reconhecer e combater infeções. Atualmente, oito medicamentos que contêm seis combinações diferentes de lisados de estirpes bacterianas possuem autorizações de introdução no mercado para utilização em doenças respiratórias nos Estados-Membros da União Europeia (UE). Estes medicamentos têm nomes diferentes nos Estados-Membros e, embora o nome mais comum seja utilizado neste documento, deve entender-se que se aplica a todos os nomes associados. Os lisados bacterianos estão aprovados nos Estados-Membros da UE para um vasto espetro de indicações que, geralmente, podem ser classificadas como profilaxia e tratamento de ITRS e ITRI em adultos e crianças.

As infeções do trato respiratório podem ser diferenciadas em infeções do trato respiratório superior e inferior. «Infeção do trato respiratório superior» (ITRS) é um termo não específico utilizado para descrever infeções agudas envolvendo o nariz, os seios paranasais, a faringe e a laringe. A ITRS prototípica é a constipação comum. As ITRS ocorrem frequentemente tanto em crianças como em adultos e são uma causa importante de morbidade ligeira. «Infeção do trato respiratório inferior» (ITRI) é uma descrição abrangente de um grupo de entidades patológicas, incluindo bronquite aguda, pneumonia e exacerbações de doença pulmonar crónica.

A análise dos dados científicos relativos aos lisados bacterianos utilizados na profilaxia e no tratamento de ITR não conseguiu elucidar o mecanismo de ação destes medicamentos. A composição, o fabrico, a formulação, a dose administrada, o esquema de tratamento e a via de administração dos diferentes lisados bacterianos disponíveis para fins de terapêutica humana são heterogéneos. Desconhece-se se estas diferenças se traduzem em efeitos clínicos distintos dos medicamentos; esta conclusão foi igualmente apoiada pela reunião de peritos do grupo consultivo científico sobre anti-infecciosos (SAG AI).

O medicamento Luivac está indicado na profilaxia de infeções recorrentes do trato respiratório (IRTR) em adultos e crianças a partir dos 4 anos de idade. Num Estado-Membro, a indicação pediátrica está limitada às infeções recorrentes do trato respiratório superior (IRTRS). Três ensaios clínicos aleatorizados (ECA) em dupla ocultação realizados em crianças e adultos demonstraram a superioridade estatisticamente significativa de Luivac sobre o placebo no que respeita a uma pontuação de gravidade não validada utilizada como *endpoint* primário, impedindo assim conclusões

quanto à relevância clínica dos resultados. Num quarto ECA em dupla ocultação e controlado por placebo realizado apenas em adultos, a taxa de infecção de base foi muito baixa e foi demonstrada superioridade sobre o placebo. Importa referir que os autores de um artigo de revisão sobre imunomoduladores para a prevenção de ITR em crianças (Cardinale, 2015) concluíram que não estavam disponíveis provas suficientes da eficácia de Luivac no campo pediátrico. Nenhum doente com DPOC ou bronquite crónica parece ter sido incluído nos estudos disponíveis. As informações de segurança provenientes dos ensaios clínicos e dos dados de farmacovigilância estavam em conformidade com o perfil de segurança conhecido, conforme descrito na informação do medicamento; foram notificadas reações de hipersensibilidade/alérgicas raras.

O medicamento Respivax está indicado na profilaxia e no tratamento de ITR crónicas e recorrentes em adultos e crianças a partir dos 3 anos de idade. Não foi realizado nenhum estudo circunstanciado para Respivax. Foram comunicados efeitos favoráveis num pequeno estudo controlado por placebo e em 8 estudos de observação não controlados, todos com problemas metodológicos graves. Globalmente, relativamente a Respivax, foi notificada uma reação adversa medicamentosa (RAM) sem avaliação da causalidade, o que sugere fortemente uma subnotificação grave.

O medicamento Lantigen B está indicado na profilaxia e no tratamento de IRTRS ou ITRS bacterianas em adultos e crianças, na profilaxia de IRTR em adultos e de ITRS em crianças, ou na prevenção de IRTR em adultos e crianças a partir dos 3 anos de idade. Em vários estudos antigos, com limitações metodológicas, observaram-se efeitos favoráveis de Lantigen B na profilaxia de ITR em adultos e crianças. Estudos mais recentes com desenhos mais circunstanciados apresentam resultados contraditórios: um estudo não demonstrou um efeito estatisticamente significativo em relação ao placebo em adultos e em crianças, enquanto os resultados estatisticamente significativos do outro estudo realizado apenas em adultos devem ser interpretados com cautela, tendo em conta as deficiências metodológicas referidas (Braido, 2014). Uma meta-análise que descreveu um efeito favorável teve também várias limitações e o titular da AIM planeia revê-la. Não foi identificado nenhum estudo que avaliasse o efeito de Lantigen B no tratamento de ITR. Foram recolhidas apenas algumas RAM ao longo dos últimos 12 anos, o que pode indicar uma subnotificação grave.

O medicamento Buccalin está indicado na profilaxia de IRTR em adultos e de IRTRS bacterianas em crianças com mais de 6 meses de idade, ou na profilaxia de ITR bacterianas sem limites de idade. Um ECA recente apresentou provas limitadas de alguns efeitos positivos na profilaxia de ITR em adultos (melhoria estatisticamente significativa no número de dias com ITR); a relevância clínica destes resultados é questionável, considerando que não se observou superioridade sobre o placebo nos *endpoints* secundários importantes. As provas limitadas de eficácia na profilaxia de ITR em crianças baseiam-se principalmente num estudo retrospectivo. Não foi realizado nenhum estudo circunstanciado sobre a profilaxia de ITR em crianças; no entanto, um estudo retrospectivo de coorte e dois pequenos ECA fornecem algumas provas limitadas de eficácia. Globalmente, foram registadas 9 RAM nos últimos 16 anos, o que pode indicar uma subnotificação grave.

O medicamento Ismigen está indicado na profilaxia de IRTR em adultos e, em alguns Estados-Membros, no tratamento de ITR agudas, subagudas recorrentes ou crónicas, bem como em crianças a partir dos 3 anos de idade num Estado-Membro. Um pequeno ECA em dupla ocultação e controlado por placebo e alguns estudos de suporte com limitações metodológicas fornecem alguma evidência da eficácia de Ismigen na profilaxia de ITRS em adultos. Foram obtidos resultados contraditórios de dois ECA em dupla ocultação e controlados por placebo que avaliaram Ismigen na profilaxia de ITRI em adultos. Não foi realizado nenhum estudo circunstanciado sobre a profilaxia de ITR em crianças; no entanto, foram demonstrados resultados positivos em alguns estudos abertos pequenos. Não foi identificado nenhum estudo que avaliasse o efeito de Ismigen no tratamento de ITR. A revisão do perfil de segurança de Ismigen confirmou o risco conhecido de reações graves de hipersensibilidade. Foram registados dois casos de síndrome de Guillain-Barré para os quais a causalidade permanece

desconhecida devido à falta de informações e sem uma análise adequada de observação *versus* previsão com estratificação em função da idade.

O medicamento Broncho-Vaxom está indicado na prevenção e no tratamento de IRTS em adultos e crianças. Num Estado-Membro a indicação em crianças está limitada a IRTS bacterianas, enquanto noutros cinco está também geralmente autorizado como imunoterapia. Dependendo do Estado-Membro, a indicação pediátrica abrange crianças a partir de 1 ano, 6 meses ou sem restrições. Embora a maioria dos ECA em dupla ocultação e controlados por placebo e estudos de suporte tenha descrito efeitos positivos do medicamento Broncho-Vaxom, não se considera que estes forneçam provas circunstanciadas de eficácia em adultos e crianças, tendo em conta as limitações metodológicas observadas. A revisão do perfil de segurança de Broncho-Vaxom confirmou o risco conhecido de reações graves de hipersensibilidade. Mais concretamente, foram referidos dois casos de reações anafiláticas com risco de vida e um caso de necrólise epidérmica tóxica numa criança com 5 anos de idade, para os quais a causalidade permanece incerta.

O medicamento Ribomunyl está indicado na profilaxia de IRTS em crianças com idade superior a 2 ou 6 anos, consoante a apresentação, e de superinfecções recorrentes na bronquite crónica em adultos. Observaram-se resultados contraditórios em todos os ECA em dupla ocultação e controlados por placebo, que foram associados a limitações metodológicas. Um ECA recente, bem concebido, em dupla ocultação e controlado por placebo em crianças não conseguiu demonstrar qualquer efeito significativo de Ribomunyl nos *endpoints* primários (ou seja, número de ITRS) e na maioria dos *endpoints* secundários. Foi observado um caso fatal de febre induzida por reação alérgica medicamentosa após reexposição.

O medicamento Polyvaccinum gotas nasais está indicado na profilaxia e no tratamento de IRTS em adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade, e a suspensão injetável está indicada para utilização profilática e terapêutica ou no tratamento adjuvante em caso de ITR crónica e recorrente de longa duração em adultos e crianças a partir dos 2 anos de idade. Não foi realizado nenhum estudo circunstanciado sobre Polyvaccinum e não foram identificados dados em adultos. Alguns estudos com limitações metodológicas significativas apresentaram resultados favoráveis com a suspensão injetável e as gotas nasais. As notificações pós-comercialização referiam-se principalmente a reações no local de injeção para uma apresentação, e sinais e sintomas de tipo gripal para a outra. Suspeita-se que tenha havido uma subnotificação grave.

Globalmente, os dados disponíveis são de má qualidade e não fornecem provas circunstanciadas da eficácia destes medicamentos nas suas indicações autorizadas. Os dados limitados fornecem alguma evidência de eficácia na profilaxia de infeções respiratórias em diferentes graus, consoante os medicamentos e os grupos etários. Os ECA mais recentes e bem concebidos (por exemplo, AIACE, ACASP, CLEARI) não demonstraram a eficácia de Ismigen em adultos com DPOC, de Luivac em adultos principalmente com ITRS e de Ribomunyl em crianças com ITRS, embora em alguns destes estudos a taxa de infeção de base tenha sido muito baixa, complicando assim a interpretação dos resultados. O SAG AI considerou que a extrapolação dos efeitos clínicos dos medicamentos na profilaxia de ITRS para ITRI e vice-versa não se justifica cientificamente, uma vez que as ITR superior e inferior representam diferentes entidades patológicas. Importa referir que o Grupo de Missão da Sociedade Europeia de Pneumologia e da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas não recomenda os lisados bacterianos orais para o tratamento de ITRI em adultos (Woodhead, 2011). O SAG AI considerou que os dados indicam alguma eficácia destes medicamentos no contexto profilático apenas em relação às ITRS, como prevenção secundária, para populações em maior risco. O CHMP observou que, embora se possam distinguir claramente as ITRI graves das ITRS (por exemplo, exacerbação da asma, pneumonia), muitas ITRS podem levar ao envolvimento dos brônquios. O CHMP referiu também que, embora alguns estudos sugiram que os efeitos positivos observados estavam principalmente relacionados com as ITRS, na maioria dos estudos não foi possível diferenciar

entre os efeitos relacionados com a profilaxia das ITRS e os relacionados com a profilaxia das ITRI. Por conseguinte, não foi possível deduzir uma conclusão definitiva sobre a eficácia da indicação de profilaxia com base nos dados disponíveis.

Não foram identificados novos riscos de segurança e o perfil de segurança mantém-se globalmente inalterado para estes medicamentos. É de notar que podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade. O CHMP observou que é provável a existência de subnotificação.

O CHMP considerou inalterada a relação benefício-risco dos lisados bacterianos no contexto da profilaxia relativamente aos seus subconjuntos autorizados de ITR recorrentes. No entanto, considerando a ausência de provas circunstanciadas, deve ser imposta às AIM destes medicamentos a realização de ECA de fase IV controlados por placebo, em dupla ocultação e multicêntricos, de acordo com os protocolos acordados, para caracterizar melhor a eficácia e a segurança na(s) sua(s) indicação(ões) autorizada(s). Isto também foi apoiado pelo SAG AI. Os titulares das AIM são encorajados a procurar aconselhamento científico junto das autoridades competentes relevantes para a conceção destes estudos.

Para Respivax, Lantigen B, Ismigen e Polyvaccinum, não foram identificados dados no tratamento de ITR, ao passo que, para Broncho-Vaxom, os dados disponíveis apresentam grandes limitações metodológicas e representam um pequeno tamanho de amostra. Foi também acordado que a indicação de tratamento não se destinava a indicar efeitos curativos, mas sim que os medicamentos poderiam ser utilizados para prevenir complicações de ITR ou outras infeções. O SAG considerou também que a extrapolação dos efeitos clínicos na profilaxia de ITR superior e inferior para o tratamento destas infeções, e vice-versa, não era cientificamente justificada, tendo o CHMP concordado com essa conclusão. Considerando estes esclarecimentos e a ausência de dados que demonstrem um efeito clínico no cenário de tratamento, o CHMP considerou que a indicação de tratamento não reflete adequadamente a utilização pretendida dos medicamentos, devendo ser eliminada qualquer referência a um efeito terapêutico.

Algumas indicações especificam atualmente que os medicamentos só devem ser utilizados para infeções bacterianas; no entanto, não existem fundamentos para esta alegação, uma vez que nos estudos disponíveis não foi efetuado qualquer diagnóstico do agente patogénico. Além disso, considerando a gravidade da pneumonia, o CHMP considerou que deve ser acrescentada uma advertência no RCM de todos os medicamentos com a indicação de ITR não especificada, para advertir contra a utilização na prevenção da pneumonia, dada a ausência de dados que demonstrem a eficácia na profilaxia deste tipo de infeção.

Após ter revisto a adequação das formulações e formas farmacêuticas para utilização nas populações pediátricas autorizadas até aos 5 anos de idade, o CHMP considerou que devem ser realizados estudos de aceitabilidade em crianças com idade inferior a 5 anos para Respivax, Buccalin, Ismigen e Polyvaccinum suspensão injetável. A faixa etária mínima para a qual Luivac pode ser utilizado (a partir dos 4 anos de idade) deve ser explicitamente indicada nos FI de todos os Estados-Membros da UE. Além disso, dado o tamanho do comprimido de Buccalin, este não deve ser utilizado em crianças com menos de 2 anos de idade; a indicação deve ser revista em conformidade.

Por último, o CHMP observou que os medicamentos que contêm Polyvaccinum contêm fenol, um excipiente que deve ser evitado. O titular da AIM registará os medicamentos reformulados sem fenol no primeiro trimestre de 2022.

Em conclusão, o CHMP considera inalterada a relação benefício-risco dos medicamentos à base de lisados bacterianos para utilização em doenças respiratórias no contexto da profilaxia relativamente aos seus subconjuntos autorizados de ITR recorrentes, desde que a sua eficácia e segurança sejam caracterizadas de forma mais aprofundada até ao primeiro trimestre de 2026, através da realização de

ECA de fase IV, em dupla ocultação e multicêntricos nesta indicação, e desde que as alterações acordadas à informação do medicamento sejam implementadas.

### **Fundamentos para o parecer do CHMP**

Considerando o seguinte:

- O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) teve em consideração o procedimento nos termos no artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE referente aos medicamentos à base de lisados bacterianos para utilização em doenças respiratórias.
- O CHMP considerou a totalidade dos dados apresentados relativamente aos medicamentos à base de lisados bacterianos para utilização em doenças respiratórias. Tal incluiu as respostas apresentadas pelos titulares das autorizações de introdução no mercado por escrito e durante apresentações orais, as informações apresentadas por terceiros, bem como os pontos de vista expressos pelo grupo consultivo científico sobre anti-infecciosos.
- O CHMP considerou que, globalmente, os dados disponíveis apresentam limitações graves e não fornecem provas circunstanciadas da eficácia dos medicamentos nas suas indicações autorizadas. Os dados limitados fornecem alguma evidência de eficácia na profilaxia de infeções respiratórias recorrentes em diferentes graus, consoante os medicamentos e os grupos etários. No entanto, não é possível deduzir uma conclusão definitiva sobre a eficácia nesta indicação.
- O CHMP considerou a falta de evidência nos cenários de tratamento e que o texto relativo ao tratamento não refletia a utilização clínica prevista para esta indicação. Por conseguinte, o CHMP considerou que a indicação de tratamento não é adequada e deve ser eliminada.
- O CHMP considerou também a falta de evidência proveniente de estudos clínicos sobre a utilização destes medicamentos na prevenção da pneumonia, uma infeção grave, pelo que considerou que não deve ser recomendada.
- O CHMP considerou que os dados de segurança revistos estavam em conformidade com o perfil conhecido dos medicamentos.
- Por conseguinte, o CHMP considerou inalterada a relação benefício-risco dos medicamentos à base de lisados bacterianos para utilização em doenças respiratórias no contexto da profilaxia, desde que a eficácia e a segurança dos medicamentos sejam caracterizadas de forma mais aprofundada através da realização de ECA de fase IV em dupla ocultação e multicêntricos adequados.

### **Parecer do CHMP**

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco dos medicamentos à base de lisados bacterianos para utilização em doenças respiratórias permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e das condições anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado dos medicamentos à base de lisados bacterianos para utilização em doenças respiratórias.