

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Medicamentele care conțin lizate bacteriene sunt autorizate în diverse indicații, printre care prevenirea și/sau tratamentul a diferite tipuri de infecții respiratorii. Autoritatea națională competentă din Italia (AIFA) a considerat că rezultatele studiilor recente aruncă o umbră de îndoială asupra eficacității acestor medicamente în infecțiile respiratorii. În consecință și ținând cont de riscul (foarte rar) cunoscut de reacții imunologice grave asociate acestor medicamente, AIFA a considerat a fi în interesul Uniunii să se reevalueze impactul acestor motive de îngrijorare asupra raportului beneficiu-risc al clasei de medicamente care conțin lizate bacteriene în indicațiile autorizate pentru infecții respiratorii.

Prin urmare, la 8 iunie 2018 autoritatea națională competentă din Italia (AIFA) a declanșat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE și a solicitat ca CHMP să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor care conțin lizate bacteriene utilizate în afecțiuni respiratorii și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

Domeniul de aplicare al acestei proceduri este limitat la afecțiunile tractului respirator.

Rezumat general al evaluării științifice

Medicamentele pe bază de lizate bacteriene conțin mai multe tulpini de bacterii integrale inactivate/lizate bacteriene/fracții bacteriene despre care se susține că stimulează sistemul imunitar să recunoască infecțiile și să lupte împotriva lor. În prezent, în statele membre ale UE există autorizații de punere pe piață pentru utilizarea în afecțiuni respiratorii pentru opt medicamente care conțin șase combinații diferite de lizate de tulpini bacteriene. Medicamentele au diferite denumiri în statele membre; în acest text se utilizează denumirea cea mai frecventă, dar aceasta trebuie înțeleasă ca desemnând toate denumirile asociate. Lizatele bacteriene sunt aprobate în statele membre ale UE pentru un spectru larg de indicații, care pot fi caracterizate în general ca profilaxia și tratamentul infecțiilor tractului respirator superior (ITRS) și ale infecțiilor tractului respirator inferior (ITRI) la adulți, adolescenți și copii.

Infecțiile tractului respirator pot fi diferențiate în infecții ale tractului respirator superior și inferior. Termenul nespecific „infecție a tractului respirator superior” (ITRS) se utilizează pentru a descrie infecțiile acute care afectează nasul, sinusurile paranazale, faringele și laringele. Cea mai reprezentativă ITRS este răceala obișnuită. ITRS apar frecvent atât la copii și adolescenți, cât și la adulți, și sunt o cauză majoră a morbidității ușoare. Termenul „infecție a tractului respirator inferior” (ITRI) descrie la modul general un grup de entități morbide care cuprind bronșita acută, pneumonia și exacerbările bolii pulmonare cronice.

Analiza datelor științifice privind lizatele bacteriene utilizate pentru profilaxia și tratamentul infecțiilor tractului respirator nu a putut elucida mecanismul de acțiune al acestor medicamente. Compoziția, fabricarea, formularea, doza administrată, schema de tratament și calea de administrare a diferitelor lizate bacteriene disponibile în terapia umană sunt eterogene. Nu se știe dacă aceste diferențe se traduc în efecte clinice diferite ale medicamentelor; această concluzie a fost susținută și de reuniunea grupului consultativ științific de experți privind medicamentele antiinfecțioase (SAG AI).

Luivac este indicat pentru profilaxia infecțiilor recurente ale tractului respirator (IRTR) la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 4 ani. Într-un stat membru, indicația la copii și adolescenți este restricționată la infecțiile recurente ale tractului respirator superior (ITRS). Trei studii clinice randomizate, dublu-orb, efectuate pe copii, adolescenți și adulți au demonstrat superioritatea semnificativă din punct de vedere statistic a Luivac față de placebo utilizând drept criteriu final principal de evaluare un scor de severitate nevalidat, neputându-se astfel formula concluzii privind relevanța clinică a rezultatelor. Într-un al patrulea studiu clinic randomizat, dublu-orb și controlat cu placebo, efectuat doar pe adulți, rata infectării de fond a fost foarte scăzută și a fost dovedită

superioritatea față de placebo. Se observă și faptul că autorii unui articol de sinteză privind medicamentele imunomodulatoare pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator la copii (Cardinale, 2015) au concluzionat că nu sunt disponibile suficiente dovezi care să ateste eficacitatea Luivac în domeniul pediatric. Niciun pacient cu BPOC sau cu bronșită cronică nu pare să fi fost inclus în studiile disponibile. Informațiile referitoare la siguranță, atât cele din studiile clinice, cât și cele din datele de farmacovigilență, au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut, astfel cum este descris în informațiile referitoare la medicament; au fost raportate reacții de hipersensibilitate/alergice rare.

Respivax este indicat pentru profilaxia și tratamentul infecțiilor cronice și recurente ale tractului respirator la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 3 ani. Pentru Respivax nu s-a efectuat niciun studiu robust. Au fost raportate efecte favorabile într-un studiu de mică amploare controlat cu placebo și în 8 studii observaționale necontrolate, toate suferind de grave probleme metodologice. În total, pentru Respivax a fost raportată o singură reacție adversă la medicament, fără nicio evaluare a cauzalității, ceea ce este un semn clar de subraportare gravă.

Lantigen B este indicat pentru profilaxia și tratamentul IRTRS sau ale ITRS bacteriene la adulți, adolescenți și copii, ca tratament profilactic al IRTR la adulți și al ITRS la copii și adolescenți sau pentru prevenirea IRTR la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 3 ani. Au fost observate efecte favorabile ale Lantigen B în profilaxia infecțiilor tractului respirator la adulți, adolescenți și copii în mai multe studii vechi, cu limitări metodologice. Două studii mai recente, cu o concepție mai robustă, raportează rezultate contradictorii întrucât un studiu nu a reușit să demonstreze un efect semnificativ din punct de vedere statistic față de placebo la adulți, adolescenți și copii, iar rezultatele semnificative din punct de vedere statistic ale celui alt studiu, efectuat doar pe adulți, trebuie interpretate cu precauție având în vedere deficiențele metodologice constatate (Braido, 2014). O meta-analiză care a raportat un efect favorabil a avut, de asemenea, o serie de limitări metodologice și deținătorul autorizației de punere pe piață intenționează să o revizuiască. Nu a fost identificat niciun studiu de evaluare a efectului Lantigen B în tratamentul infecțiilor tractului respirator. În ultimii 12 ani au fost colectate doar câteva reacții adverse la medicament, ceea ce poate indica o subraportare gravă.

Buccalin este indicat pentru profilaxia IRTR la adulți și pentru IRTRS bacteriene la adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 6 luni sau pentru profilaxia infecțiilor bacteriene ale tractului respirator fără limită de vârstă. Un studiu clinic randomizat efectuat recent a oferit dovezi limitate privind unele efecte pozitive în profilaxia infecțiilor tractului respirator la adulți (îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic a numărului de zile cu infecție); relevanța clinică a acestor rezultate este discutabilă, având în vedere că nu s-a observat o superioritate față de placebo pentru criteriile finale secundare de evaluare importante. Dovezile limitate ale eficacității în profilaxia infecțiilor tractului respirator la adolescenți și copii se bazează în principal pe un studiu retrospectiv. Nu a fost efectuat niciun studiu robust privind profilaxia infecțiilor tractului respirator la copii și adolescenți, însă un studiu de cohortă retrospectiv și două studii clinice randomizate de mică amploare au oferit câteva dovezi limitate privind eficacitatea. În total, în ultimii 16 ani s-au înregistrat 9 reacții adverse la medicament, ceea ce poate indica o subraportare gravă.

Ismigen este indicat pentru profilaxia IRTR la adulți și, în unele state membre, pentru tratamentul infecțiilor acute, subacute recurente sau cronice ale tractului respirator, iar într-un stat membru și pentru copii începând cu vârsta de 3 ani. Un studiu clinic randomizat de mică amploare, dublu-orb și controlat cu placebo, precum și o serie de studii de susținere cu limitări metodologice au oferit câteva dovezi privind eficacitatea Ismigen în profilaxia ITRS la adulți. Au fost obținute rezultate contradictorii din două studii clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, care au evaluat Ismigen în profilaxia ITRI la adulți. Nu a fost efectuat niciun studiu robust în profilaxia infecțiilor tractului respirator la copii și adolescenți, însă au fost demonstrate rezultate pozitive în câteva studii deschise de mică amploare. Nu a fost identificat niciun studiu de evaluare a efectului Ismigen în tratamentul infecțiilor tractului respirator. Reevaluarea profilului de siguranță al Ismigen a confirmat riscul cunoscut

de reacții grave de hipersensibilitate. Au fost înregistrate două cazuri de sindrom Guillain-Barre, pentru care cauzalitatea rămâne necunoscută din cauza lipsei de informații și pentru care nu există o analiză adecvată pe categorii de vârstă a evenimentelor observate față de cele anticipate.

Broncho-Vaxom este indicat în prevenirea și tratamentul IRTS la adulți, adolescenți și copii. Într-un stat membru, indicația la copii și adolescenți este limitată la IRTS bacteriene, în timp ce în alte cinci state membre medicamentul este autorizat în general și ca imunoterapie. În funcție de statul membru, indicațiile pediatrie vizează copiii începând cu vârsta de 1 an, 6 luni sau fără restricții. Cu toate că majoritatea studiilor clinice randomizate dublu-orb, controlate cu placebo și a studiilor de susținere au raportat efecte pozitive pentru Broncho-Vaxom, având în vedere limitările metodologice constatate, se consideră că acestea nu oferă dovezi solide ale eficacității la adulți sau la adolescenți și copii.

Reevaluarea profilului de siguranță pentru Broncho-Vaxom a confirmat riscul cunoscut de reacții grave de hipersensibilitate, remarcându-se în special două cazuri de reacții anafilactice care au pus în pericol viața și o raportare de necroliză epidermică toxică la un copil în vârstă de 5 ani, pentru care cauzalitatea rămâne incertă.

Ribomunyl este indicat pentru profilaxia IRTS la copii cu vârsta peste 2 sau peste 6 ani, în funcție de prezentare, și a suprainfecțiilor recurente în bronșita cronică la adulți. Au fost observate rezultate contradictorii în toate studiile clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo care au fost asociate cu limitări metodologice. Un studiu clinic randomizat bine conceput, dublu-orb și controlat cu placebo efectuat recent pe copii nu a reușit să demonstreze niciun efect semnificativ al Ribomunyl în criteriul de evaluare principal (și anume numărul de IRTS) și în majoritatea criteriilor de evaluare secundare. A fost observat un caz letal de febră alergică indusă de medicament după reexpunere.

Polyvaccinum picături nazale este indicat pentru profilaxia și tratamentul IRTS la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 6 luni, iar forma de suspensie injectabilă este indicată pentru uz profilactic și terapeutic sau ca tratament adjuvant în cazul infecțiilor de lungă durată, cronice și recurente ale tractului respirator la adulți, adolescenți și copii începând cu vârsta de 2 ani. Nu a fost efectuat niciun studiu robust pentru Polyvaccinum și nu au fost identificate date la adulți. Câteva studii cu limitări metodologice semnificative au raportat rezultate favorabile pentru suspensia injectabilă și picăturile nazale. Raportările ulterioare punerii pe piață au menționat în principal reacții la locul injectării pentru una din prezentări și semne și simptome „asemănătoare gripei” pentru cealaltă. Se suspectează o subraportare gravă.

În ansamblu, datele disponibile sunt de calitate slabă și nu oferă dovezi solide privind eficacitatea acestor medicamente în indicațiile autorizate. Există date limitate care oferă unele dovezi privind eficacitatea în profilaxia infecțiilor respiratorii, în grade diferite în funcție de medicament și de grupa de vârstă. Studiile clinice randomizate bine concepute efectuate mai recent (de exemplu, AIACE, ACASP, CLEARI) nu au reușit să demonstreze eficacitatea Ismigen la adulții cu BPOC, a Luivac la adulți – în special la cei cu IRTS – și a Ribomunyl la copii cu IRTS, deși în unele din aceste studii rata infectării de fond a fost foarte scăzută, ceea ce complică interpretarea rezultatelor. SAG AI a considerat că extrapolarea efectelor clinice ale medicamentelor în profilaxia IRTS la ITRI și invers nu se justifică din punct de vedere științific, deoarece infecțiile tractului respirator superior și ale celui inferior reprezintă entități morbide diferite. Este de reținut faptul că grupul operativ al Societății Europene pentru Afecțiuni Respiratorii și al Societății Europene de Microbiologie Clinică și Boli Infecțioase nu recomandă lizatele bacteriene orale pentru tratamentul ITRI la adulți (Woodhead, 2011). SAG AI a considerat că datele indică o anumită eficacitate a acestor medicamente în context profilactic doar în legătură cu IRTS, ca profilaxie secundară, pentru populațiile expuse unui risc crescut. CHMP a remarcat că, deși ITRI grave pot fi distinse clar de IRTS (de exemplu, exacerbarea astmului bronșic, pneumonia), numeroase IRTS pot duce la afectarea bronhiilor. De asemenea, CHMP a remarcat că, deși unele studii sugerează că efectele pozitive observate au fost legate în principal de IRTS, pentru majoritatea studiilor nu a fost posibil să se facă distincția între efectele asociate cu profilaxia IRTS și cele asociate

cu profilaxia ITRI. Prin urmare, nu a putut fi formulată o concluzie clară privind eficacitatea în indicația profilaxie pe baza datelor disponibile.

Nu au fost identificate riscuri noi privind siguranța, iar profilul de siguranță rămâne în general neschimbat pentru aceste medicamente. S-a remarcat faptul că pot apărea reacții grave de hipersensibilitate. CHMP a remarcat că subraportarea este probabilă.

CHMP a considerat raportul beneficiu-risc al lizatelor bacteriene ca fiind neschimbat în contextul profilaxiei în ceea ce privește subseturile de indicații autorizate legate de infecțiile recurente ale tractului respirator. Cu toate acestea, având în vedere lipsa dovezilor solide, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață ale acestor medicamente trebuie să li se impună efectuarea de studii clinice de fază IV randomizate, multicentrice, dublu-orb și controlate cu placebo, conform protocoalelor convenite pentru a caracteriza suplimentar eficacitatea și siguranța în indicația/indicațiile autorizată/autorizate. Această concluzie a fost susținută și de SAG AI. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață sunt încurajați să solicite consiliere științifică din partea autorităților competente relevante pentru proiectarea acestor studii.

Pentru Respivax, Lantigen B, Ismigen și Polyvaccinum nu au fost identificate date obținute din tratamentul infecțiilor tractului respirator, iar pentru Broncho-Vaxom datele disponibile prezintă limitări metodologice majore și reprezintă doar un eșantion de mici dimensiuni. De asemenea, s-a convenit că indicația de tratament nu era destinată indicării unor efecte curative, ci mai curând a faptului că medicamentele puteau fi utilizate pentru prevenirea complicațiilor infecțiilor tractului respirator sau a infecțiilor ulterioare. SAG a considerat și că extrapolarea efectelor clinice din profilaxia infecțiilor tractului respirator superior și inferior la tratamentul acestor infecții și invers nu se justifică din punct de vedere științific, aspect cu care CHMP a fost de acord. Având în vedere aceste clarificări și absența datelor care să demonstreze un efect clinic în contextul tratamentului, CHMP a considerat că indicația de tratament nu reflectă în mod corespunzător utilizarea intenționată a medicamentelor și că orice referință la efectul de tratament trebuie eliminată.

Unele indicații specifică în prezent că medicamentele trebuie să fie utilizate doar pentru infecții bacteriene; nu există însă justificări pentru această afirmație, întrucât în studiile disponibile nu s-a efectuat nicio diagnosticare a agentului patogen. În plus, având în vedere gravitatea pneumoniei, CHMP a considerat că trebuie adăugată o atenționare în RCP-ul tuturor medicamentelor cu indicația infecție a tractului respirator nespecificată pentru a contraindica utilizarea în prevenirea pneumoniei, având în vedere absența datelor care să demonstreze eficacitatea în profilaxia acestui tip de infecție.

În urma reevaluării caracterului adecvat al formulărilor și al formelor farmaceutice pentru utilizarea autorizată la copii în vârstă de până la 5 ani, CHMP a considerat că trebuie efectuate studii de acceptabilitate pe copii cu vârsta sub 5 ani pentru Respivax, Buccalin, Ismigen și Polyvaccinum suspensie injectabilă. Grupa de vârstă minimă pentru care poate fi utilizat Luivac (începând cu vârsta de 4 ani) trebuie să fie explicit menționată în informațiile referitoare la medicament în toate statele membre ale UE. În plus, având în vedere dimensiunea comprimatului de Buccalin, acesta nu trebuie utilizat la copii sub vârsta de 2 ani; indicația trebuie să fie revizuită în consecință.

În fine, CHMP a remarcat că medicamentele Polyvaccinum conțin fenol, un excipient care trebuie evitat. Deținătorul autorizației de punere pe piață va înregistra medicamentele reformulate fără fenol până în trimestrul I 2022.

În concluzie, CHMP consideră raportul beneficiu-risc al medicamentelor pe bază de lizate bacteriene destinate utilizării în afecțiunile respiratorii ca fiind neschimbat în contextul profilaxiei în ceea ce privește subseturile de indicații autorizate legate de infecțiile recurente ale tractului respirator, cu condiția ca eficacitatea și siguranța acestora să fie caracterizate suplimentar până în trimestrul I 2026

prin efectuarea de studii clinice de fază IV randomizate, multicentrice, dublu-orb, precum și cu condiția efectuării modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicamente.

Motive pentru avizul CHMP

Întrucât

- Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) a avut în vedere procedura menționată la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE pentru medicamentele pe bază de lizate bacteriene destinate utilizării în afecțiuni respiratorii.
- CHMP a analizat ansamblul datelor prezentate pentru medicamentele pe bază de lizate bacteriene destinate utilizării în afecțiuni respiratorii. Acestea au cuprins răspunsurile transmise de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, în scris și în cursul explicațiilor verbale, informațiile transmise de un terț și opiniile exprimate de grupul consultativ științific pentru medicamente antiinfecțioase.
- CHMP a considerat că, în ansamblu, datele disponibile prezintă grave limitări și nu oferă dovezi solide privind eficacitatea medicamentelor în indicațiile autorizate. Există date limitate care oferă unele dovezi privind eficacitatea în profilaxia infecțiilor respiratorii recurente, în grade diferite, în funcție de medicament și de grupa de vârstă, însă nu a putut fi formulată o concluzie clară privind eficacitatea în această indicație.
- CHMP a ținut cont de lipsa de dovezi în contextul tratamentului și de faptul că termenul „tratament” nu reflectă utilizarea clinică intenționată pentru această indicație. Prin urmare, CHMP a considerat că indicația tratament nu este adecvată și trebuie eliminată.
- De asemenea, CHMP a ținut cont de lipsa de dovezi din studiile clinice privind utilizarea acestor medicamente pentru prevenirea pneumoniei, o infecție severă, și prin urmare a considerat că aceasta nu trebuie să fie recomandată.
- CHMP a considerat că datele privind siguranța evaluate sunt în conformitate cu profilul cunoscut al medicamentelor.
- Prin urmare, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc al medicamentelor pe bază de lizate bacteriene destinate utilizării în afecțiunile respiratorii este neschimbat în contextul profilaxiei, cu condiția ca eficacitatea și siguranța medicamentelor să fie caracterizate suplimentar prin efectuarea unui/unor studiu/studii clinic(e) de fază IV randomizat(e), multicentric(e), dublu-orb adecvat(e).

Avizul CHMP

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al medicamentelor pe bază de lizate bacteriene destinate utilizării în afecțiunile respiratorii rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele pe bază de lizate bacteriene destinate utilizării în afecțiuni respiratorii.