

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Лекарствени продукти на базата на бактериални лизати са разрешени при различни показания, включително профилактика и/или лечение на различни видове инфекции на дихателните пътища. Италианският национален компетентен орган (AIFA) счита, че резултатите от последните проучвания поставят под съмнение ефикасността на тези продукти при инфекции на дихателните пътища. Поради това и като се вземе предвид известния много рядък риск от сериозни имунологични реакции, свързани с тези продукти, AIFA счита, че е в интерес на Съюза да преразгледа влиянието на тези опасения върху съотношението полза/риск на класа продукти на базата на бактериални лизати при разрешените им показания за инфекции на дихателните пътища.

Следователно на 8 юни 2018 г. Италианският национален компетентен орган (AIFA) образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от CHMP да оцени влиянието на гореописаните притеснения върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи бактериални лизати, и да издаде становище относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Обхватът на тази процедура е ограничен до заболявания на дихателните пътища.

Цялостно обобщение на научната оценка

Лекарствените продукти на базата на бактериални лизати съдържат няколко щамове инактивирани цели бактерии/бактериални лизати/бактериални фракции, за които се твърди, че стимулират имунната система да разпознава и да се бори с инфекциите. Осем лекарствени продукти, съдържащи шест различни комбинации от лизати на бактериални щамове, понастоящем притежават разрешения за употреба при заболявания на дихателните пътища в държавите членки на ЕС. Продуктите имат различни имена в държавите членки и докато тук се използва най-общоприетото име, то трябва да се разбира като отнасящо се до всички свързани имена. Бактериалните лизати са одобрени в държавите—членки на ЕС за широк спектър от показания, които обикновено могат да бъдат категоризирани като профилактика и лечение на ИГДП и ИДДП при възрастни и деца.

Инфекциите на дихателните пътища могат да бъдат диференцирани на инфекции на горните и долните дихателни пътища. Инфекция на горните дихателни пътища (ИГДП) е неспецифичен термин, използван за описание на остри инфекции, включващи носа, параназалните синуси, фаринкса и ларинкса. Типичният пример на ИГДП е обикновената настинка. ИГДП се среща често при деца и възрастни и е основна причина за лека заболяемост. Инфекция на долните дихателни пътища (ИДДП) е обширно описание на група заболявания, включваща остър бронхит, пневмония и екзацербации на хронично белодробно заболяване.

Въз основа на анализа на научните данни относно бактериалните лизати, използвани за профилактика и лечение на ИДП, не е възможно да се изясни механизмът на действие на тези продукти. Съставът, производството, лекарствената форма, приложената доза, схемата на лечение и пътят на въвеждане на различни бактериални лизати, достъпни в терапията при хората, са хетерогенни. Остава неизвестно дали тези разлики се изразяват в различни клинични ефекти на лекарствените продукти; това заключение е подкрепено и от срещата на експертната група на научната консултативна група относно противоинокциозни лекарствени средства (SAG AI).

Luivac е показан за профилактика на рецидивиращи инфекции на дихателните пътища (РИДП) при възрастни и деца над 4-годишна възраст. В една държава членка педиатричното показание е ограничено до рецидивиращи инфекции на горните дихателни пътища (РИГДП). Три двойно-слепи РКИ, проведени при деца и възрастни, показват статистически значимо превъзходство на Luivac

спрямо плацебо по отношение на невалидирания скор за тежест, използван като първична крайна точка, изключвайки по този начин заключенията относно клиничната значимост на резултатите. В четвърто двойно-сляпо плацебо-контролирано РКИ, проведено само при възрастни, процентът на фонова инфекция е много нисък и се наблюдава превъзходство над плацебо. Отбелязано е, че авторите на обзорна статия относно имуномодулатори за профилактика на ИДП при деца (Cardinale, 2015) заключават, че няма достатъчно доказателства за ефикасността на Luivac в педиатричната област. Изглежда, че в наличните проучвания не е включен нито един пациент с ХОББ или хроничен бронхит. Информацията за безопасност както от клинични изпитвания, така и от данни за проследяване на лекарствената безопасност съответства на известния профил на безопасност, както е описано в продуктовата информация; докладвани са редки реакции на свръхчувствителност/алергични реакции.

Respivax е показан за профилактика и лечение на хронични и рецидивиращи ИДП при възрастни и деца над 3-годишна възраст. Не е проведено надеждно проучване за Respivax. Съобщени са благоприятни ефекти от малко плацебо контролирано проучване и от 8 обсервационни неконтролирани проучвания, като при всички е открит недостатък, свързан със сериозни методологични проблеми. Като цяло, една нежелана лекарствена реакция (НЛР), без оценка на причинно-следствената връзка, е съобщена за Respivax, което убедително подсказва за занижено съобщаване.

Lantigen B е показан за профилактика и лечение на РИГДП или бактериални ИГДП при възрастни и деца, като профилактика на РИДП при възрастни и ИГДП при деца или за профилактика на РИДП при възрастни и деца над 3-годишна възраст. Благоприятни ефекти на Lantigen B при профилактиката на ИДП са наблюдавани при възрастни и деца в редица стари проучвания, с методологични ограничения. По-нови проучвания с по-надежден дизайн съобщават противоречиви резултати, тъй като едно проучване не успява да покаже статистически значим ефект в сравнение с плацебо при възрастни и деца, докато статистически значимите резултати от другото проучване, проведено само при възрастни, трябва да се тълкуват предпазливо с оглед на отбелязаните методологични недостатъци (Braidó, 2014). Мета-анализ, който съобщава за благоприятен ефект, също има редица ограничения и ПРУ планира да го преразгледа. Не е установено проучване, оценяващо ефекта на Lantigen B при лечението на ИДП. През последните 12 години са събрани само няколко нежелани лекарствени реакции, което може да означава сериозно занижено съобщаване.

Bissacalín е показан за профилактика на РИДП при възрастни и бактериални РИГДП при деца на възраст над 6 месеца или за профилактика на бактериални ИДП без възрастови ограничения. Скорошно РКИ предоставя ограничени доказателства за някои положителни ефекти при профилактиката на ИДП при възрастни (статистически значимо подобрение на броя на дните с ИДП); клиничната значимост на тези резултати е под въпрос, като се има предвид, че не е наблюдавано превъзходство над плацебо за важни вторични крайни точки. Ограничени доказателства за ефикасността при профилактиката на ИДП при деца се основават главно на ретроспективно проучване. Не е проведено задълбочено проучване при профилактиката на деца с ИДП; ретроспективно кохортно проучване и две малки РКИ обаче предоставят някои ограничени доказателства за ефикасност. През последните 16 години са регистрирани общо 9 нежелани лекарствени реакции, което може да означава сериозно занижено съобщаване.

Ismigen е показан за профилактика на РИДП при възрастни и в някои държави членки за лечение на остри, подостри рецидиви или хронични ИДП, както и в една държава членка при деца на възраст от 3 години. Малко двойно-сляпо плацебо-контролирано РКИ и някои поддържащи проучвания с методологични ограничения предоставят някои данни за ефикасността на Ismigen при профилактиката на ИГДП при възрастни. Противоречиви резултати са получени от две двойно-слепи, плацебо-контролирани РКИ, оценяващи Ismigen при профилактиката на ИДП при

възрастни. Не е проведено задълбочено проучване за профилактиката на ИДП при деца, положителни резултати обаче са показани в няколко малки отворени проучвания. Не е установено проучване, оценяващо ефекта на Ismigen при лечението на ИДП. Прегледът на профила на безопасност на Ismigen потвърждава известния риск от сериозни реакции на свръхчувствителност. Регистрирани са два случая на синдром на Guillain-Barre, за които причинно-следствената връзка остава неизвестна поради липса на информация и без наблюдаван подходящ възрастово-стратифициран спрямо очаквания анализ.

Broncho-vaxom е показан за профилактика и лечение на РИДП при възрастни и деца. В една държава членка показанието при деца е ограничено до бактериални РИГДП, докато в други пет, медицинският продукт като цяло е разрешен като имунотерапия. В зависимост от държавата членка, педиатричното показание обхваща деца на възраст от 1 година, 6 месеца или без ограничения. Докато повечето двойно-слепи, плацебо-контролирани, РКИ и поддържащи проучвания съобщават за положителни ефекти на Broncho-Vaxom, предвид отбелязаните методологични ограничения не се счита, че те предоставят надеждни доказателства за ефикасност при възрастни и деца. Прегледът на профила на безопасност на Broncho-Vaxom потвърждава известния риск от сериозни реакции на свръхчувствителност, по-специално два животозастрашаващи случая на анафилактични реакции и един доклад за токсична епидермална некролиза при дете на 5-годишна възраст, за които причинно-следствената връзка остава несигурна.

Ribomunyl е показан за профилактика на РИГДП при деца на възраст над 2 или 6 години в зависимост от лекарствената форма и на рецидивиращи суперинфекции при хроничен бронхит при възрастни. Противоречиви резултати са наблюдавани във всички двойно-слепи, плацебо-контролирани РКИ, които са свързани с методологични ограничения. Неотдавна добре разработено, двойно-сляпо, плацебо-контролирано РКИ при деца не успява да покаже значим ефект на Ribomunyl при първичната (т.е. броя на ИГДП) и повечето вторични крайни точки. След повторна експозиция е отбелязан фатален случай на висока температура, предизвикан от алергично лекарство.

Polyvaccinum капки за нос са показани за профилактика и лечение на РИГДП при възрастни и деца над 6-месечна възраст, а инжекционната суспензия е показана за профилактично и терапевтично приложение или допълнително лечение в случай на дълготрайни, хронични и рецидивиращи ИДП при възрастни и деца над 2-годишна възраст. Не е проведено задълбочено проучване за Polyvaccinum и не са установени данни при възрастни. Няколко проучвания със значими методологични ограничения съобщават за благоприятни резултати при инжекционната суспензия и капките за нос. Съобщенията след пускането на пазара се отнасят предимно до реакции на мястото на инжектиране за една лекарствена форма и „грипоподобни“ признаци и симптоми за другата. Има подозрения за сериозно занижено съобщаване.

Като цяло наличните данни са с лошо качество и не дават надеждни доказателства за ефикасността на тези продукти при техните разрешени показания. Ограничените данни предоставят някои доказателства за ефикасност при профилактиката на инфекции на дихателните пътища в различна степен в зависимост от продуктите и възрастовите групи. По-новите добре разработени РКИ (напр. AIACE, ACASP, CLEARI) не успяват да докажат ефикасността на Ismigen при възрастни с ХОББ, на Luivas при възрастни главно с ИГДП и на Ribomunyl при деца с ИГДП, макар че в някои от тези проучвания процентът на фоновите инфекции е много нисък, усложнявайки по този начин тълкуването на резултатите. SAG AI е на мнение, че екстраполацията на клиничните ефекти на лекарствените продукти при профилактика на ИГДП към ИДДП и обратно не е научно обоснована, тъй като инфекциите на горните и долните ДП представляват различни болестни единици. Трябва да се отбележи, че Работната група на Европейското респираторно дружество и Европейското общество за клинична микробиология и

инфекциозни болести не препоръчва перорални бактериални лизати за лечение на възрастни с ИДП (Woodhead, 2011). SAG AI счита, че данните показват известна ефикасност на тези продукти в условията на профилактика само по отношение на ИГДП, като вторична превенция за популациите с повишен риск. CHMP отбелязва, че докато сериозните ИДП могат да бъдат ясно разграничени от ИГДП (напр. обостряне на астма, пневмония), многобройните ИГДП могат да доведат до засягане на бронхите. CHMP също така отбелязва, че докато някои проучвания показват, че наблюдаваните положителни ефекти са предимно свързани с ИГДП, за повечето проучвания не е възможно да се направи разлика между ефектите, свързани с профилактиката на ИГДП и тези, свързани с профилактиката на ИДП. Следователно, на базата на наличните данни не може да се направи категорично заключение за ефикасността на показанието за профилактика.

Не е идентифициран нов риск за безопасността и профилът на безопасност за тези продукти като цяло остава непроменен. Отбелязано е, че могат да възникнат сериозни реакции на свръхчувствителност. CHMP отбелязва вероятността от занижено съобщаване.

CHMP счита съотношението полза/риск на бактериалните лизати за непроменено в условията на профилактика по отношение на техните разрешени подгрупи на рецидивиращи ИДП. Същевременно, като се има предвид липсата на надеждни доказателства, провеждането на фаза IV плацебо-контролирани, двойно-слепи, многоцентрови РКИ за тези продукти според съгласувани протоколи, с цел по-нататъшно характеризиране на ефикасността и безопасността при тяхното(техните) разрешено(ите) показание(я), трябва да се наложи на ДЧ. Това е подкрепено и от SAG AI. ПРУ се насърчават да потърсят научни консултации от съответните компетентни органи за разработване на тези проучвания.

За Respivax, Lantigen B, Ismigen и Polyvaccinum не са идентифицирани данни при лечението на ИДП, докато за Broncho-Vaxom наличните данни поставят сериозни ограничения и представляват малък размер на извадката. Също така е договорено, че показанието за лечение не е предназначено да показва лечебни ефекти, а по-скоро, че продуктите могат да бъдат използвани за предотвратяване на усложненията на ИДП или други инфекции. SAG също счита, че екстраполацията на клиничните ефекти в профилактиката на инфекции на горните и долните ДП върху лечението на тези инфекции и обратно не е научно обосновано, което е потвърдено от CHMP. Имайки предвид тези пояснения и липсата на данни, показващи клиничен ефект в условията на лечение, CHMP е на мнение, че показанието за лечение не отразява по подходящ начин предвидената употреба на продуктите и всяко позоваване на ефекта на лечението трябва да бъде изтрито.

Понастоящем в някои показания е уточнено, че продуктите трябва да се използват само за бактериални инфекции; въпреки това няма основания за това твърдение, тъй като в наличните проучвания не е извършена диагностика на патогена. Освен това, като се има предвид тежестта на пневмонията, CHMP счита, че в КХП трябва да се добави предупреждение за всички продукти с показанието за неопределена ИДП, за да се препоръча да не се употребява при превенция на пневмония поради липсата на данни, показващи ефикасността на профилактика на този вид инфекция.

След преразглеждане на целесъобразността на състава и лекарствените форми за употреба при разрешените педиатрични популации до 5-годишна възраст, CHMP счита, че проучвания за приемливост при деца под 5-годишна възраст трябва да се провеждат за Respivax, Buccalin, Ismigen, Polyvaccinum инжекционна суспензия. Минималната възрастова група, за която може да се използва Luivac (над 4-годишна възраст), трябва да бъде изрично посочена в листовките на всички държави членки на ЕС. Освен това, предвид размера на таблетката Buccalin, той не трябва

да се прилага при деца на възраст под 2 години; показанието трябва да бъде съответно преразгледано.

Накрая CHMP отбелязва, че Polyvaccinum-съдържащите продукти съдържат фенол, помощно вещество, което трябва да се избягва. ПРУ ще регистрира преформулирани продукти без фенол през първото тримесечие на 2022 г.

В заключение, CHMP счита съотношението полза/риск на продукти на базата на бактериални лизати за употреба при заболявания на дихателните пътища за непроменено в условия на профилактика по отношение на техните разрешени подгрупи на рецидивиращи ИДП, при условие че тяхната ефикасност и безопасност се характеризира допълнително през първото тримесечие на 2026 г. чрез провеждането на фаза IV двойно-сляпо, многоцентрово, РКИ при това показание и при условие, че приетите промени са въведени в продуктовата информация.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за лекарствени продукти, съдържащи бактериални лизати, за употреба при заболявания на дихателните пътища.
- CHMP разглежда съвкупността от подадените данни за лекарствени продукти на базата на бактериални лизати за употреба при заболявания на дихателните пътища. Това включва отговори, подадени в писмена форма и по време на устните обяснения, от притежателите на разрешения за употреба, информацията, подадена от трета страна, както и мненията, изразени от научната консултативна група за противоифекциозни лекарствени средства.
- CHMP счита, че като цяло наличните данни имат сериозни ограничения и не предоставят надеждни доказателства за ефикасността на продуктите за техните разрешени показания. В зависимост от продуктите и възрастовите групи ограничените данни предоставят някои доказателства за ефикасност при профилактиката на рецидивиращи инфекции на дихателните пътища в различна степен. Въпреки това не може да се направи определено заключение за ефикасността при това показание.
- CHMP взе предвид липсата на доказателства при схемите на лечение и че текстът за лечението не отразява очакваната клинична употреба за това показание. Поради това CHMP счита показанието за лечение за неподходящо и че то трябва да бъде премахнато.
- CHMP разглежда също така липсата на доказателства от клинични проучвания при употребата на тези продукти за профилактика на пневмония, тежка инфекция, и поради това счита, че тази употреба не трябва да се препоръчва.
- CHMP счита, че прегледаните данни за безопасност са в съответствие с познатия профил на продуктите.
- Поради това CHMP счита, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти на базата на бактериални лизати за употреба при заболявания на дихателните пътища не се променя в условията на профилактика, при условие че ефикасността и безопасността на продуктите се характеризират допълнително с провеждането на подходяща фаза IV двойно-слепи, многоцентрови, РКИ.

Становище на СНМР

Следователно СНМР счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи бактериални лизати, за употреба при заболявания на дихателните пътища, остава благоприятно, при условие че бъдат направени промени в продуктова информация и че се спазват гореописаните условия.

Поради това СНМР препоръчва изменение в условията на разрешения за употреба на показаните при заболявания на дихателните пътища лекарствени продукти на базата на бактериални лизати.