

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčivé přípravky na bázi bakteriálních lyzátů jsou registrovány pro různé indikace včetně prevence a/nebo léčby různých druhů respiračních infekcí. Italský příslušný vnitrostátní orgán (AIFA) dospěl k závěru, že výsledky nedávných studií zpochybňují účinnost těchto přípravků v případě respiračních infekcí. Z tohoto důvodu a s ohledem na známé, velmi vzácné riziko závažných imunologických reakcí spojených s těmito přípravky dospěl orgán AIFA k závěru, že je v zájmu Unie přezkoumat dopad těchto obav na poměr přínosů a rizik třídy přípravků na bázi bakteriálních lyzátů ve schválených indikacích pro respirační infekce.

Proto dne 8. června 2018 italský příslušný vnitrostátní orgán (AIFA) zahájil postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor CHMP o vyhodnocení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících bakteriální lyzáty určených k léčbě respiračních onemocnění a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Rozsah tohoto postupu je omezen pouze na onemocnění dýchacích cest.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení

Léčivé přípravky na bázi bakteriálních lyzátů obsahují několik kmenů inaktivovaných celých bakterií / bakteriálních lyzátů / bakteriálních frakcí, které mají údajně stimulovat imunitní systém, aby rozpoznával infekce a bojoval s nimi. V členských státech EU je v současné době registrováno osm léčivých přípravků obsahujících šest různých kombinací lyzátů bakteriálních kmenů. Přípravky mají v členských státech různé názvy, ačkoli je v tomto dokumentu používán nejběžnější název, je třeba jej chápat tak, že se vztahuje na všechny související názvy. Bakteriální lyzáty jsou v členských státech EU schváleny v rámci celé řady indikací, které lze obecně kategorizovat jako profylaxi a léčbu infekcí horních a dolních cest dýchacích u dospělých a dětí.

Infekce dýchacích cest lze rozdělit na infekce horních a dolních cest dýchacích. Infekce horních cest dýchacích je obecný termín používaný k popisu akutních infekcí postihujících nos, vedlejší dutiny nosní, hltan a hrtan. Prototypickou infekcí horních cest dýchacích je nachlazení. Infekce horních cest dýchacích se běžně vyskytují jak u dětí, tak u dospělých a jsou hlavní příčinou nemoci, pokud jde o lehká onemocnění. Infekce dolních cest dýchacích je obecný popis skupiny onemocnění zahrnující akutní bronchitidu, pneumonii a zhoršení chronického plicního onemocnění.

V rámci analýzy vědeckých údajů týkajících se bakteriálních lyzátů používaných k profylaxi a léčbě infekcí dýchacích cest nebylo možné objasnit způsob fungování těchto přípravků. Složení, výroba, forma, dávkování, harmonogram léčby a způsob podání různých bakteriálních lyzátů dostupných k terapii lidí se liší. Dosud nebylo objasněno, zda tyto rozdíly vedou k různým klinickým účinkům léčivých přípravků. Tento závěr byl podpořen i na zasedání vědecké poradní skupiny odborníků na antiinfektiva (SAG AI).

Přípravek Luivac je indikován k profylaxi opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a dětí od 4 let věku. V jednom členském státě je pediatrická indikace omezena na opakované infekce horních cest dýchacích. Tři dvojitě zaslepené, randomizované, kontrolované studie provedené u dětí a dospělých prokázaly statisticky významnou převahu přípravku Luivac nad placebem, pokud jde o nevalidované skóre závažnosti jakožto primární cílový parametr, což znemožnilo učinit závěry, pokud jde o klinickou relevanci výsledků. Ve čtvrté dvojitě zaslepené, randomizované studii kontrolované placebem provedené pouze u dospělých byla výchozí míra infekce velmi nízká a byla prokázána převaha nad placebem. Bylo konstatováno, že autoři souhrnného článku o imunomodulátorech určených k prevenci infekcí dýchacích cest u dětí (Cardinale, 2015) dospěli k závěru, že nejsou dostupné dostatečné důkazy o účinnosti přípravku Luivac u pediatrické populace. Do dostupných studií zřejmě nebyl zařazen žádný pacient s chronickou obstrukční plicní nemocí nebo chronickou bronchitidou. Informace o bezpečnosti

z klinických studií i z farmakovigilančních údajů byly v souladu se známým bezpečnostním profilem popsaným v informacích o přípravku, přičemž byly hlášeny vzácné případy hypersenzitivních/alergických reakcí.

Přípravek Respivax je indikován k profylaxi a léčbě chronických a opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a dětí od 3 let věku. Pro přípravek Respivax nebyla provedena žádná solidní studie. Z jedné malé studie kontrolované placebem a z 8 observačních, nekontrolovaných studií byly hlášeny příznivé účinky, přičemž u všech těchto studií byly zjištěny závažné metodologické nedostatky. Celkově byl hlášen jeden nežádoucí účinek léčivého přípravku Respivax, pro který nebylo provedeno hodnocení příčinné souvislosti, z čehož zjevně vyplývá závažná míra nedostatečného hlášení nežádoucích účinků.

Přípravek Lantigen B je indikován k profylaxi a léčbě opakovaných nebo bakteriálních infekcí horních cest dýchacích u dospělých a dětí, k profylaxi opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a infekcí horních cest dýchacích u dětí nebo k prevenci opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a dětí od 3 let věku. Příznivé účinky přípravku Lantigen B, pokud jde o profylaxi infekcí dýchacích cest, byly pozorovány u dospělých a dětí v řadě starších studií, u kterých byly zjištěny metodologické nedostatky. Novější, solidněji navržené studie hlásí rozporuplné výsledky, neboť jedna studie nedokázala prokázat statisticky významný účinek oproti placebu u dospělých a dětí, zatímco statisticky významné výsledky jiné studie provedené pouze u dospělých je třeba s ohledem na zjištěné metodologické nedostatky vykládat obezřetně (Braidó, 2014). Metaanalýza, která hlásila příznivé účinky, také vykazovala řadu nedostatků a držitel rozhodnutí o registraci ji plánuje přepracovat. Nebyla identifikována žádná studie, která by hodnotila účinky přípravku Lantigen B v rámci léčby infekcí dýchacích cest. V uplynulých 12 letech bylo shromážděno pouze několik málo nežádoucích účinků léčivého přípravku, což může ukazovat na závažnou míru nedostatečného hlášení nežádoucích účinků.

Přípravek Buccalin je indikován k profylaxi opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a opakovaných bakteriálních infekcí horních cest dýchacích u dětí starších 6 měsíců nebo k profylaxi bakteriálních infekcí dýchacích cest bez věkového omezení. Nedávná randomizovaná, kontrolovaná studie poskytla omezené důkazy o některých příznivých účincích v rámci profylaxe infekcí dýchacích cest u dospělých (statisticky významné zlepšení v počtu dnů trvání infekce dýchacích cest). Klinická relevance těchto výsledků je nejistá vzhledem k tomu, že pro důležité sekundární cílové parametry nebyla zjištěna žádná převaha nad placebem. Omezené důkazy o účinnosti v rámci profylaxe infekcí dýchacích cest u dětí vychází zejména z jedné retrospektivní studie. Pokud jde o profylaxi infekcí dýchacích cest u dětí, nebyla provedena žádná solidní studie, určité omezené důkazy o účinnosti nicméně poskytuje jedna retrospektivní kohortová studie a dvě malé randomizované, kontrolované studie. V uplynulých 16 letech bylo zaznamenáno pouze 9 případů výskytu nežádoucích účinků léčivého přípravku, což může ukazovat na závažnou míru nedostatečného hlášení nežádoucích účinků.

Přípravek Ismigen je indikován k profylaxi opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a v některých členských státech k léčbě akutní, subakutní, opakované nebo chronické infekce dýchacích cest a v jednom členském státě také u dětí od 3 let věku. Jedna malá, dvojitě zaslepená, randomizovaná studie kontrolovaná placebem a několik podpůrných studií s metodologickými nedostatky poskytují určité důkazy o účinnosti přípravku Ismigen v rámci profylaxe infekcí horních cest dýchacích u dospělých. Dvě dvojitě zaslepené, randomizované studie kontrolované placebem hodnotící přípravek Ismigen v rámci profylaxe infekcí dolních cest dýchacích u dospělých poskytují rozporuplné výsledky. Pokud jde o profylaxi infekcí dýchacích cest u dětí, nebyla provedena žádná solidní studie, nicméně několik malých, otevřených studií prokázalo pozitivní výsledky. Nebyla identifikována žádná studie, která by hodnotila účinek přípravku Ismigen v rámci léčby infekcí dýchacích cest. Přezkum bezpečnostního profilu přípravku Ismigen potvrdil známé riziko závažných hypersenzitivních reakcí. Byly zaznamenány dva případy Guillain-Barrého syndromu, jejichž příčinná souvislost dosud není známa kvůli nedostatku informací a chybějící řádné analýze pozorovaných výsledků v porovnání s očekávanými výsledky podle věkových skupin.

Přípravek Broncho-Vaxom je indikován k prevenci a léčbě opakovaných infekcí dýchacích cest u dospělých a dětí. V jednom členském státě je indikace u dětí omezena na opakované bakteriální infekce horních cest dýchacích, zatímco v pěti jiných je tento přípravek rovněž obecně schválen k imunoterapii. V závislosti na členském státu se pediatrická indikace vztahuje na děti od 1 roku věku, od 6 měsíců věku nebo nemá omezení. Ačkoli většina dvojitě zaslepených, randomizovaných studií kontrolovaných placebem a podpůrných studií hlásila pozitivní účinky přípravku Broncho-Vaxom, nelze tyto výsledky považovat za solidní důkaz o účinnosti u dospělých nebo u dětí, neboť byly konstatovány metodologické nedostatky. Přezkum bezpečnostního profilu přípravku Broncho-Vaxom potvrdil známé riziko závažných hypersenzitivních reakcí. Především byly zaznamenány dva život ohrožující případy anafylaktických reakcí a jedno hlášení případu toxické epidermální nekrolýzy u 5letého dítěte, jejichž příčinná souvislost zůstává nejistá.

Přípravek Ribomunyl je indikován k profylaxi opakovaných infekcí horních cest dýchacích u dětí starších 2 nebo 6 let v závislosti na lékové formě a opakovaných sekundárních infekcích v souvislosti s chronickou bronchitidou u dospělých. Ve všech dvojitě zaslepených, randomizovaných studiích kontrolovaných placebem, u nichž byly konstatovány metodologické nedostatky, byly pozorovány rozporuplné výsledky. Nedávná kvalitně navržená dvojitě zaslepená, randomizovaná studie kontrolovaná placebem provedená u dětí neprokázala žádný významný účinek přípravku Ribomunyl, pokud jde o primární cílový parametr (tj. počet infekcí horních cest dýchacích) a většinu sekundárních cílových parametrů. Po opětovném vystavení byl hlášen smrtelný případ alergické horečky vyvolané léčivým přípravkem.

Přípravek Polyvaccinum ve formě nosních kapek je indikován k profylaxi a léčbě opakovaných infekcí horních cest dýchacích u dospělých a dětí od 6 měsíců věku a ve formě injekční suspenze k profylaxi a léčbě nebo doplňující léčbě dlouhotrvající, chronické a opakované infekce dýchacích cest u dospělých a dětí od 2 let věku. Pro přípravek Polyvaccinum nebyla provedena žádná solidní studie a nebyly zjištěny žádné údaje o jeho použití u dospělých. Několik studií s významnými metodologickými nedostatky hlásilo příznivé výsledky použití injekční suspenze i nosních kapek. Hlášení po uvedení přípravku na trh se týkala u jedné lékové formy především reakcí v místě vpichu a u druhé lékové formy příznaků a symptomů „podobných chřipce“. Existuje podezření na závažnou míru nedostatečného hlášení nežádoucích účinků.

Celkově vzato jsou dostupné údaje nekvalitní a neposkytují solidní důkazy o účinnosti uvedených přípravků ve schválených indikacích. Omezené údaje poskytují určité důkazy o účinnosti v rámci profylaxe infekcí dýchacích cest, a to v různé míře v závislosti na přípravku a na věkové skupině. Novější kvalitně navržené randomizované, kontrolované studie (např. AIACE, ACASP, CLEARI) neprokázaly účinnost přípravku Ismigen u dospělých s chronickou obstrukční plicní nemocí, přípravku Luivac u dospělých převážně s infekcemi horních cest dýchacích a přípravku Ribomunyl u dětí s infekcemi horních cest dýchacích, ačkoli v některých těchto studiích byla výchozí míra infekce velmi nízká, což komplikovalo interpretaci výsledků. Skupina SAG AI byla toho názoru, že extrapolace klinických účinků léčivých přípravků v rámci profylaxe infekcí horních cest dýchacích na dolní cesty dýchací a opačně není vědecky odůvodněná, neboť infekce horních cest dýchacích a infekce dolních cest dýchacích jsou různé skupiny onemocnění. Je třeba poznamenat, že pracovní skupina Evropské společnosti pro respirační onemocnění a Evropské společnosti pro klinickou mikrobiologii a infekční onemocnění pro zvládání infekcí dolních cest dýchacích u dospělých perorálně podávané bakteriální lyzáty nedoporučuje (Woodhead, 2011). Skupina SAG AI dospěla k závěru, že údaje ukazují na jistou účinnost těchto přípravků v rámci profylaxe, pouze pokud jde o infekce horních cest dýchacích, coby sekundární prevence pro populace se zvýšeným rizikem. Výbor CHMP konstatoval, že ačkoli závažné infekce dolních cest dýchacích lze jasně odlišit od infekcí horních cest dýchacích (např. zhoršení astmatu, pneumonie), řada infekcí horních cest dýchacích může vést k postižení průdušek. Výbor CHMP rovněž poznamenal, že ačkoli některé studie naznačují, že pozorované pozitivní účinky byly

spojeny hlavně s infekcemi horních cest dýchacích, ve většině studií nebylo možné rozlišit účinky týkající se profylaxe infekcí horních cest dýchacích a účinky týkající se profylaxe infekcí dolních cest dýchacích. Na základě dostupných údajů tedy nebylo možné dospět k žádnému jednoznačnému závěru ohledně účinnosti profylaktické indikace.

Nebylo zjištěno žádné nové bezpečnostní riziko a bezpečnostní profil uvedených přípravků zůstává celkově nezměněn. Bylo konstatováno, že se mohou vyskytnout závažné hypersenzitivní reakce. Výbor CHMP poznamenal, že pravděpodobně dochází k nedostatečnému hlášení nežádoucích účinků.

Výbor CHMP dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik bakteriálních lyzátů zůstává v rámci profylaxe s ohledem na příslušné registrované podskupiny indikací opakovaných infekcí dýchacích cest nezměněn. Nicméně s ohledem na nedostatek spolehlivých důkazů by držitelům rozhodnutí o registraci těchto přípravků měla být uložena povinnost provést dvojité zaslepenou, multicentrickou, randomizovanou studii fáze IV kontrolovanou placebem v souladu se schválenými protokoly, aby bylo možné podrobněji charakterizovat účinnost a bezpečnost těchto přípravků ve schválených indikacích. Toto stanovisko podpořila i skupina SAG AI. Držitelé rozhodnutí o registraci se vybízejí, aby při navrhování těchto studií vyhledali vědecké poradenství relevantních příslušných orgánů.

Pro přípravky Respivax, Lantigen B, Ismigen a Polyvaccinum nebyly identifikovány žádné údaje o léčbě infekcí dýchacích cest, zatímco v případě údajů dostupných pro přípravek Broncho-Vaxom byly zaznamenány významné metodologické nedostatky a jedná se o vzorek malé velikosti. Rovněž bylo dohodnuto, že léčebná indikace by neměla naznačovat léčebné účinky, ale spíše to, že tyto přípravky lze použít k zamezení komplikací infekcí dýchacích cest nebo dalších infekcí. Skupina SAG rovněž dospěla k závěru, že extrapolace klinických účinků v rámci profylaxe infekcí horních a dolních cest dýchacích na léčbu těchto infekcí a opačně není vědecky odůvodněná, s čímž výbor CHMP souhlasil. S ohledem na tato vysvětlení a na chybějící údaje prokazující klinický účinek v rámci léčby dospěl výbor CHMP k závěru, že léčebná indikace vhodným způsobem nezohledňuje zamýšlené použití přípravků a jakýkoli odkaz na léčebný účinek by měl být vymazán.

Některé indikace v současné době konkrétně uvádějí, že přípravky by měly být používány pouze v případě bakteriálních infekcí. Pro toto tvrzení nicméně neexistují žádné důvody, neboť v dostupných studiích nebyla provedena diagnóza patogenu. S ohledem na závažnost pneumonie dospěl výbor CHMP navíc k závěru, že do souhrnu údajů o přípravku všech přípravků s nespecifikovanou indikací infekcí dýchacích cest by mělo být doplněno upozornění, v rámci kterého bude doporučeno nepoužívat přípravek k prevenci pneumonie, a to kvůli chybějícím údajům prokazujícím účinnost v rámci profylaxe tohoto typu infekce.

Výbor CHMP přezkoumal vhodnost složení a lékových forem určených k použití u schválených pediatrických populací do 5 let věku a dospěl k závěru, že pro přípravky Respivax, Buccalin a Ismigen a přípravek Polyvaccinum ve formě injekční suspenze je třeba provést studie přijatelnosti u dětí mladších 5 let. Ve všech informacích o přípravku v členských státech EU by měla být výslovně uvedena minimální věková hranice, od níž lze použít přípravek Luivac (od 4 let věku). S ohledem na velikost tablety by přípravek Buccalin také neměl být používán u dětí mladších 2 let a indikaci je třeba náležitě upravit.

Výbor CHMP rovněž konstatoval, že přípravek Polyvaccinum obsahuje fenol, což je pomocná látka, jejímuž použití je třeba zamezit. Držitel rozhodnutí o registraci do 1. čtvrtletí 2022 zaregistruje lékové formy tohoto přípravku se změněným složením bez fenolu.

Na závěr lze říci, že výbor CHMP považuje poměr přínosů a rizik přípravků na bázi bakteriálních lyzátů určených k použití u respiračních onemocnění za nezměněn v rámci profylaxe s ohledem na registrované podskupiny indikací opakovaných infekcí dýchacích cest za předpokladu, že do 1. čtvrtletí 2026 bude podrobněji charakterizována jejich účinnost a bezpečnost na základě dvojité zaslepené,

multicentrické, randomizované, kontrolované studie fáze IV pro tuto indikaci, a za předpokladu, že budou provedeny schválené změny informací o přípravku.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky na bázi bakteriálních lyzátů určené k použití u respiračních onemocnění.
- Výbor CHMP posoudil veškeré údaje předložené pro léčivé přípravky na bázi bakteriálních lyzátů určené k použití u respiračních onemocnění, což zahrnovalo písemné odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci a ústní vysvětlení, informace předložené třetí stranou i názory vyjádřené vědeckou poradní skupinou pro antiinfektiva.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že celkově vzato dostupné údaje vykazují závažné nedostatky a neposkytují spolehlivé důkazy o účinnosti těchto přípravků ve schválených indikacích. Omezené údaje poskytují určité důkazy o účinnosti v rámci profylaxe opakovaných infekcí dýchacích cest, a to v různé míře v závislosti na přípravku a na věkové skupině. Ohledně účinnosti v této indikaci nicméně nelze dospět k jednoznačnému závěru.
- Výbor CHMP vzal v úvahu nedostatek důkazů v léčebné indikaci a skutečnost, že formulace týkající se léčby nezohledňuje zamýšlené klinické použití pro tuto indikaci. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že léčebná indikace není vhodná a měla by být odstraněna.
- Výbor CHMP vzal rovněž v úvahu nedostatek důkazů z klinických studií hodnotících použití těchto přípravků k prevenci pneumonie, která patří mezi závažné infekce, a dospěl tudíž k názoru, že tato indikace by neměla být doporučována.
- Výbor CHMP dospěl k závěru, že přezkoumané údaje o bezpečnosti byly v souladu se známým profilem přípravků.
- Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků na bázi bakteriálních lyzátů určených k použití u respiračních onemocnění zůstává nezměněn v profylaktické indikaci za předpokladu, že účinnost a bezpečnost těchto přípravků budou podrobněji charakterizovány na základě vhodné dvojité zaslepené, multicentrické, randomizované, kontrolované studie fáze IV (nebo většího počtu takových studií).

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik léčivých přípravků na bázi bakteriálních lyzátů určených pro použití u respiračních onemocnění za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek registrace léčivých přípravků na bázi bakteriálních lyzátů určených k použití u respiračních onemocnění.