

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Bakterielysat-baserede lægemidler er godkendt i forskellige indikationer, herunder forebyggelse og/eller behandling af forskellige typer luftvejsinfektioner. Den italienske nationale kompetente myndighed (AIFA) vurderer, at resultaterne fra nylige studier sår tvivl om effekten af disse produkter ved luftvejsinfektioner. Under hensyn til den kendte, meget sjældne risiko for alvorlige immunologiske reaktioner, der er forbundet med disse produkter, vurderer AIFA derfor, at EU bør se på, hvilken indvirkning dette problem har på benefit/risk-forholdet for klassen af bakterielysat-baserede produkter i de godkendte indikationer inden for luftvejsinfektioner.

Den 8. juni 2018 indledte den italienske nationale kompetente myndighed (AIFA) derfor en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at vurdere ovennævnte problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for bakterielysat-holdige lægemidler mod luftvejssygdomme og afgive en udtalelse om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Denne procedure er begrænset til luftvejssygdomme.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Bakterielysat-baserede lægemidler indeholder flere stammer af inaktiverede helbakterier/bakterielysater/bakteriefraktioner, der har til opgave at stimulere immunsystemet til at genkende og bekæmpe infektioner. Otte lægemidler indeholdende seks forskellige kombinationer af bakteriestammelysater har i øjeblikket markedsføringstilladelse til anvendelse mod luftvejssygdomme i EU's medlemsstater. Produkterne har forskellige navne i medlemsstaterne. I dette dokument anvendes det mest udbredte navn, men det gælder alle relaterede navne. Bakterielysater er godkendt i EU's medlemsstater til et bredt spektrum af indikationer, der overordnet kan kategoriseres som forebyggelse og behandling af infektioner i de øvre og nedre luftveje hos voksne og børn.

Luftvejsinfektioner kan opdeles i to grupper, nemlig infektioner i de øvre luftveje og infektioner i de nedre luftveje. Infektion i de øvre luftveje er en non-specifik term til beskrivelse af akutte infektioner i næse, bihuler, svælg og strubehoved. Den prototypiske infektion i de øvre luftveje er forkølelse. Infektion i de øvre luftveje ses ofte hos både børn og voksne og er en hyppig årsag til mild morbiditet. Infektion i de nedre luftveje er en bred betegnelse for en gruppe af selvstændige sygdomme, herunder akut bronchitis, lungebetændelse og forværringer af kronisk lungesygdom.

Analysen af de videnskabelige data vedrørende bakterielysater til forebyggelse og behandling af luftvejsinfektioner kunne ikke belyse disse produkters virkningsmekanisme. Sammensætningen, fremstillingen, formuleringen, den administrerede dosis, behandlingsplanen og indgivelsesvejen for de forskellige bakterielysater, der er tilgængelige til behandling af mennesker, er uensartede. Det vides stadig ikke, om disse forskelle betyder, at lægemidlerne har forskellige kliniske virkninger. Denne konklusion understøttes også af eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva (SAG AI).

Luivac er indiceret til forebyggelse af tilbagevendende luftvejsinfektioner (RRTI) hos voksne og børn i alderen 4 år og derover. I én medlemsstat er den pædiatriske indikation begrænset til tilbagevendende infektioner i de øvre luftveje (RURTI). I tre dobbeltblindede kliniske studier med børn og voksne sås statistisk signifikant superioritet ved Luivac vs. placebo med en ikke-valideret sværhedsgradsscore som primært endepunkt, hvilket betyder, at der ikke kan drages konklusioner med hensyn til resultaternes kliniske relevans. I et fjerde dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie, der kun omfattede voksne, var baggrundsraten for infektion meget lav, og der blev påvist superioritet ift. placebo. Det bemærkes, at forfatterne til en oversigtsartikel om immunomodulatorer til forebyggelse af luftvejsinfektion hos børn (Cardinale, 2015) konkluderede, at den foreliggende evidens for Luivacs virkning hos den pædiatriske population ikke er tilstrækkelig. Patienter med KOL eller kronisk bronchitis

ser ikke ud til at have deltaget i de tilgængelige studier. Sikkerhedsoplysningerne fra de to kliniske studier og lægemiddelovervågningsdataene stemte overens med den kendte sikkerhedsprofil, jf. produktinformationen. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af overfølsomhed/allergiske reaktioner.

Respivax er indiceret til forebyggelse og behandling af kroniske og tilbagevendende luftvejsinfektioner hos voksne og børn i alderen 3 år og derover. Der er ikke udført robuste studier med Respivax. Der er rapporteret om gavnlig effekt i et lille placebokontrolleret studie og 8 ikke-kontrollerede observationsstudier, men de havde alle alvorlige metodeproblemer. Samlet set er der rapporteret om én bivirkning ved Respivax uden vurdering af årsagssammenhæng, hvilket peger kraftigt på alvorlig underrapportering.

Lantigen B er indiceret til forebyggelse og behandling af tilbagevendende eller bakteriel infektion i de øvre luftveje hos voksne og børn, til forebyggelse af tilbagevendende luftvejsinfektion hos voksne og infektion i de øvre luftveje hos børn eller til forebyggelse af tilbagevendende luftvejsinfektion hos voksne og børn i alderen 3 år og derover. Der sås gunstig effekt ved Lantigen B til forebyggelse af luftvejsinfektion hos voksne og børn i en række gamle studier, der havde metodemæssige begrænsninger. I nyere studier med et mere robust design er der rapporteret om modstridende resultater, idet det ene studie ikke kunne dokumentere en statistisk signifikant effekt ift. placebo hos voksne og børn, mens de statistisk signifikante resultater fra det andet studie hos kun voksne bør fortolkes med forsigtighed i betragtning af de observerede metodemæssige mangler (Braido, 2014). En metaanalyse, der rapporterede om en gavnlig effekt, havde også en række begrænsninger, og indehaveren af markedsføringstilladelsen har planer om en revidering. Der er ikke fundet nogen studier, der har undersøgt Lantigen B's effekt ved behandling af luftvejsinfektioner. Der er kun modtaget indberetninger om få bivirkninger de seneste 12 år, hvilket kan være et tegn på alvorlig underrapportering.

Buccalin er indiceret til forebyggelse af tilbagevendende luftvejsinfektion hos voksne og tilbagevendende bakteriel infektion i de øvre luftveje hos børn over 6 måneder eller til forebyggelse af bakteriel luftvejsinfektion uanset alder. I et nyligt studie sås begrænset evidens for en vis positiv effekt ved forebyggelse af luftvejsinfektioner hos voksne (statistisk signifikant reduktion i antallet af dage med luftvejsinfektion). Den kliniske relevans af disse resultater er tvivlsom, da der ikke sås superioritet ift. placebo hvad angår vigtige sekundære endepunkter. Den begrænsede evidens for effekt ved forebyggelse af luftvejsinfektioner hos børn er hovedsagelig baseret på et retrospektivt studie. Der er ikke gennemført nogen robuste studier til undersøgelse af effekten ved forebyggelse af luftvejsinfektioner hos børn. I et retrospektivt kohortestudie og to små kliniske studier er der dog set en vis begrænset evidens for effekt. Samlet set er der modtaget indberetning om 9 bivirkninger de seneste 16 år, hvilket kan være et tegn på alvorlig underrapportering.

Ismigen er indiceret til forebyggelse af tilbagevendende luftvejsinfektion hos voksne samt i nogle medlemsstater til behandling af akut og subakut tilbagevendende eller kronisk luftvejsinfektion, i én medlemsstat også hos børn fra 3 år. I et lille dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie og en række understøttende studier med metodemæssige begrænsninger ses en vis evidens for Ismigens effekt ved forebyggelse af infektioner i de øvre luftveje hos voksne. Der er set modstridende resultater i to dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier til vurdering af Ismigen ved forebyggelse af infektion i de nedre luftveje hos voksne. Der er ikke gennemført nogen robuste studier til undersøgelse af effekten ved forebyggelse af luftvejsinfektioner hos børn, men der er set positive resultater i enkelte små åbne studier. Der er ikke fundet nogen studier, der har undersøgt Ismigens effekt ved behandling af luftvejsinfektioner. Gennemgangen af Ismigens sikkerhedsprofil bekræftede den kendte risiko for alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Der er rapporteret om to tilfælde af Guillain-Barrés syndrom, men årsagssammenhængen kendes stadig ikke, da der mangler oplysninger, og da der ikke foreligger tilstrækkelig aldersstratificeret analyse af observation vs. forventning.

Broncho-Vaxom er indiceret til forebyggelse og behandling af tilbagevendende luftvejsinfektion hos voksne og børn. I én medlemsstat er indikationen hos børn begrænset til bakteriel tilbagevendende infektion i de øvre luftveje, mens den i fem andre medlemsstater generelt også omfatter immunterapi. Alt efter medlemsstat omfatter den pædiatriske indikation børn fra 1 år, børn fra 6 måneder eller børn uanset alder. I de fleste dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier og understøttende studier er der set en positiv effekt ved Broncho-Vaxom, men i betragtning af de anførte metodemæssige begrænsninger vurderes disse studier ikke at give robust evidens for effekt hos voksne og børn. Gennemgangen af Broncho-Vaxoms sikkerhedsprofil bekræftede den kendte risiko for alvorlige overfølsomhedsreaktioner. Der blev navnlig observeret to livstruende tilfælde af anafylaktiske reaktioner og ét tilfælde af toksisk epidermal nekrolyse hos en 5-årig; årsagssammenhængen er stadig usikker.

Ribomunyl er indiceret til forebyggelse af tilbagevendende infektion i de øvre luftveje hos børn i alderen > 2 eller 6 år alt efter formulering samt forebyggelse af tilbagevendende sekundære infektioner ved kronisk bronkitis hos voksne. Der sås modstridende resultater i alle dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier, der havde metodemæssige begrænsninger. Et nyligt veldesignet, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie hos børn kunne ikke påvise nogen signifikant effekt ved Ribomunyl hvad angår det primære endepunkt (dvs. antal tilfælde af infektion i de øvre luftveje) og de fleste sekundære endepunkter. Et tilfælde af allergisk lægemiddelinduceret feber med dødelig udgang sås efter geneksponering.

Polyvaccinum næsedråber er indiceret til forebyggelse og behandling af tilbagevendende infektion i de øvre luftveje hos voksne og børn fra 6 år, og Polyvaccinum injektionsvæske, suspension, er indiceret til forebyggelse og behandling eller som tillægsbehandling af længerevarende, kronisk og tilbagevendende luftvejsinfektion hos voksne og børn fra 2 år og opad. Der er ikke gennemført robuste studier for Polyvaccinum, og der er ikke identificeret data vedrørende anvendelse hos voksne. I enkelte studier med væsentlige metodemæssige begrænsninger blev der rapporteret om gunstige resultater ved anvendelse af injektionsvæsken og næsedråberne. Indberetninger efter markedsføring omhandlede primært reaktioner på injektionsstedet for den ene formulering og influenzalignende tegn og symptomer for den anden. Der er mistanke om alvorlig underrapportering.

De tilgængelige data er generelt af ringe kvalitet og giver ikke robust evidens for disse produkters effekt i de godkendte indikationer. Begrænsede data giver en vis evidens for effekt ved forebyggelse af luftvejsinfektioner i forskellig udstrækning, alt efter produkt og aldersgruppe. Nyere veldesignede kliniske studier (f.eks. AIACE, ACASP og CLEAR1) har ikke kunnet påvise effekt ved Ismigen hos voksne med KOL, Luivac hos voksne, fortrinsvis med infektion i de øvre luftveje, og Ribomunyl hos børn med infektion i de øvre luftveje, idet det dog bemærkes, at baggrundsrate for infektion i nogle af disse studier var meget lav og dermed vanskeliggjorde fortolkningen af resultaterne. Den videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva vurderer, at ekstrapolering af lægemidlernes kliniske effekt ved forebyggelse af infektion i de øvre luftveje til klinisk effekt ved forebyggelse af infektion i de nedre luftveje og vice versa ikke er videnskabeligt velbegrundet, da infektion i de øvre luftveje og infektion i de nedre luftveje tilhører forskellige grupper af selvstændige sygdomme. Det bemærkes, at arbejdsgruppen under European Respiratory Society (det europæiske lungeselskab) og European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (det europæiske selskab for klinisk mikrobiologi og infektionssygdomme) ikke anbefaler orale bakterielysater til behandling af infektion i de nedre luftveje hos voksne (Woodhead, 2011). Den videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva vurderer, at dataene alene viser en vis effekt ved disse produkter til sekundær forebyggelse af infektioner i de øvre luftveje hos populationer med øget risiko. CHMP bemærkede, at selvom alvorlig infektion i de nedre luftveje (f.eks. forværring af astma, lungebetændelse) kan skelnes tydeligt fra infektion i de øvre luftveje, kan adskillige infektioner i de øvre luftveje komme til at omfatte bronkierne. CHMP bemærkede også, at selvom det fremgår af nogle studier, at den observerede

positive effekt hovedsagelig gjaldt infektioner i de øvre luftveje, var det i størstedelen af studierne ikke muligt at skelne mellem den effekt, der vedrørte forebyggelse af infektioner i de øvre luftveje, og den effekt, der vedrørte forebyggelse af infektioner i de nedre luftveje. Ud fra de tilgængelige data kunne der derfor ikke drages nogen endelig konklusion hvad angår effekt i indikationen forebyggelse.

Der blev ikke identificeret nogen ny sikkerhedsrisiko, og sikkerhedsprofilen forbliver samlet set uændret for disse produkter. Det bemærkes, at der kan opstå alvorlige overfølsomhedsreaktioner. CHMP bemærkede, at der sandsynligvis er tale om underrapportering.

CHMP vurderer, at benefit/risk-forholdet for bakterielysater er uændret, hvad angår forebyggelse af tilbagevendende luftvejsinfektioner i de godkendte delgrupper. Men med manglen på robust evidens bør indehaverne af markedsføringstilladelse til disse produkter pålægges at gennemføre placebokontrollerede, dobbeltblindede fase IV-studier på flere centre i henhold til de vedtagne protokoller for at opnå en mere detaljeret karakterisering af effekt og sikkerhed i de godkendte indikationer. Den videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva bakkede også op om dette. Indehaverne af markedsføringstilladelse opfordres til at søge videnskabelig rådgivning hos de relevante kompetente myndigheder med henblik på designet af disse studier.

Hvad angår Respivax, Lantigen B, Ismigen og Polyvaccinum, er der ikke identificeret nogen data for behandling af luftvejsinfektioner, mens de tilgængelige data for Broncho-Vaxom har væsentlige metodemæssige begrænsninger og er baseret på en lille populationsstørrelse. Der var også enighed om, at behandlingsindikationen ikke var anført som kurativ, men at produkterne kunne anvendes til at forebygge komplikationer ved luftvejsinfektioner eller yderligere infektioner. Desuden vurderer den videnskabelige rådgivende gruppe, at ekstrapolering af klinisk effekt ved forebyggelse af infektioner i de øvre og de nedre luftveje til klinisk effekt ved behandling af disse infektioner, og vice versa, ikke er tilstrækkeligt velbegrundet, og CHMP tilslutter sig dette synspunkt. I betragtning af disse præciseringer og fraværet af data til påvisning af en klinisk effekt i indikationen behandling vurderer CHMP, at indikationen behandling ikke i tilstrækkelig grad afspejler den tilsigtede anvendelse af produkterne, og at enhver henvisning til en behandlingseffekt bør slettes.

For nogle indikationer specificeres det i øjeblikket, at produkterne kun bør anvendes mod bakterieinfektioner, men det er der ikke belæg for, da de tilgængelige studier ikke har foretaget nogen patogendiagnosticering. Da lungebetændelse er en alvorlig tilstand, vurderer CHMP desuden, at der bør tilføjes en advarsel i produktresuméet for alle produkter med den uspecificerede indikation luftvejsinfektion, hvor forebyggende anvendelse mod lungebetændelse frarådes, da der ikke foreligger data til påvisning af effekt ved forebyggelse af denne type infektion.

Efter at have gennemgået formuleringernes og lægemiddelformernes egnethed til anvendelse i de godkendte pædiatriske populationer i alderen op til 5 år, vurderer CHMP, at der bør gennemføres tolerabilitetsstudier hos børn under 5 år for Respivax, Buccalin, Ismigen og Polyvaccinum injektionsvæske, suspension. Den laveste aldersgruppe, som Luivac kan anvendes hos (fra 4 år), bør angives udtrykkeligt i alle EU-medlemsstaternes produktinformationer. I betragtning af Buccalin-tabletters størrelse vurderer CHMP desuden, at disse ikke bør anvendes hos børn under 2 år, og at indikationen følgelig bør revideres.

Endelig bemærkede CHMP, at Polyvaccinum-holdige produkter indeholder fenol, som er et hjælpestof, der bør undgås. Indehaverne af markedsføringstilladelse skal søge om godkendelse af reformulerede produkter uden fenol senest første kvartal 2022.

Endelig vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for bakterielysat-baserede produkter mod luftvejssygdomme er uændret ved forebyggende anvendelse, hvad angår de godkendte delgrupper med tilbagevendende luftvejsinfektioner, forudsat at der er opnået en nærmere karakterisering af deres effekt og sikkerhed senest første kvartal 2026 ved gennemførelse af dobbeltblindede fase IV-

studier på flere centre i denne indikation, og forudsat at de aftalte ændringer indføres i produktinformationen.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

CHMP's udtalelse er baseret på følgende betragtninger:

- Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) gennemførte proceduren vedrørende bakterielysat-baserede lægemidler mod luftvejssygdomme i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF.
- CHMP gennemgik alle de fremlagte data vedrørende bakterielysat-baserede lægemidler mod luftvejssygdomme, herunder skriftlige og mundtlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, oplysninger fra en tredjepart samt synspunkterne fra eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe inden for antiinfektiva.
- CHMP vurderer, at de tilgængelige data generelt har alvorlige begrænsninger og ikke giver robust evidens for produkternes effekt i de godkendte indikationer. Begrænsede data giver en vis evidens for effekt ved forebyggelse af tilbagevendende luftvejsinfektioner i forskellig udstrækning, alt efter produkt og aldersgruppe. Der kan imidlertid ikke drages nogen endelig konklusion vedrørende effekten i denne indikation.
- I betragtning af den manglende evidens for indikationen behandling vurderer CHMP, at omtalen af behandling ikke afspejler den tilsigtede kliniske anvendelse i denne indikation. CHMP vurderer derfor, at indikationen behandling ikke er relevant, og at den bør slettes.
- I betragtning af den manglende evidens fra kliniske studier, hvad angår anvendelsen af disse produkter til forebyggelse af lungebetændelse, der er en alvorlig infektion, vurderer CHMP derfor også, at en sådan anvendelse ikke bør anbefales.
- CHMP vurderer, at de gennemgåede sikkerhedsdata er i overensstemmelse med produkternes kendte profil.
- CHMP vurderer således, at benefit/risk-forholdet for bakterielysat-baserede lægemidler mod luftvejssygdomme er uændret ved forebyggende anvendelse, forudsat at produkternes effekt og sikkerhed karakteriseres yderligere ved gennemførelse af et eller flere relevante dobbeltblindede fase IV-studier på flere centre.

CHMP's udtalelse

På baggrund af ovenstående vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for bakterielysat-baserede lægemidler mod luftvejssygdomme fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen, og i henhold til ovennævnte betingelser.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for bakterielysat-baserede lægemidler mod luftvejssygdomme.