

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ως βάση λύματα βακτηρίων έχουν λάβει έγκριση για διάφορες ενδείξεις, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης ή/και θεραπείας διαφόρων τύπων αναπνευστικών λοιμώξεων. Η εθνική αρμόδια αρχή της Ιταλίας (AIFA) έκρινε ότι η αποτελεσματικότητα των εν λόγω προϊόντων κατά των αναπνευστικών λοιμώξεων τίθεται εν αμφιβόλω βάσει των αποτελεσμάτων πρόσφατων μελετών και, λαμβάνοντας υπόψη τον γνωστό πολύ σπάνιο κίνδυνο σοβαρών ανοσολογικών αντιδράσεων που σχετίζονται με τα εν λόγω προϊόντα, έκρινε επίσης ότι είναι προς όφελος της ΕΕ να επανεξετάσει τον αντίκτυπο των προβληματισμών που διατυπώθηκαν αναφορικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου της κατηγορίας των προϊόντων που έχουν ως βάση τα λύματα βακτηρίων για τις εγκεκριμένες ενδείξεις τους σε αναπνευστικές λοιμώξεις.

Ως εκ τούτου, στις 8 Ιουνίου 2018, η εθνική αρμόδια αρχή της Ιταλίας (AIFA) κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK, ζητώντας από την CHMP να αξιολογήσει τον αντίκτυπο των ανωτέρω προβληματισμών αναφορικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λύματα βακτηρίων και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, τροποποιηθούν, ανασταλούν ή ανακληθούν.

Το πεδίο εφαρμογής αυτής της διαδικασίας περιορίζεται σε καταστάσεις της αναπνευστικής οδού.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ως βάση λύματα βακτηρίων περιέχουν διάφορα στελέχη ανενεργών ακέριων βακτηρίων/λυμάτων βακτηρίων/κλασμάτων βακτηρίων, τα οποία διεγείρουν το ανοσοποιητικό σύστημα, βοηθώντας το να αναγνωρίζει και να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Επί του παρόντος, οκτώ φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν έξι διαφορετικούς συνδυασμούς λυμάτων βακτηριακών στελεχών κατά καταστάσεων του αναπνευστικού συστήματος έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε κράτη μέλη της ΕΕ. Τα προϊόντα κυκλοφορούν με διάφορες ονομασίες στα κράτη μέλη, με την πιο κοινή να θεωρείται αυτή που χρησιμοποιείται στο παρόν και η οποία καλύπτει όλες τις λοιπές εμπορικές ονομασίες. Τα λύματα βακτηρίων έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε κράτη μέλη της ΕΕ για ευρύ φάσμα ενδείξεων και μπορούν γενικά να κατηγοριοποιηθούν ως προϊόντα προφύλαξης και θεραπείας των λοιμώξεων της ανώτερης και κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και παιδιά.

Οι λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού διακρίνονται σε λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού και σε λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Ο όρος «λοιμώξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού» είναι ένας μη ειδικός όρος που περιγράφει οξείες λοιμώξεις της μύτης, των παραρρινίων κόλπων, του φάρυγγα και του λάρυγγα. Η πρωτοτυπική λοιμώξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού είναι το κοινό κρυολόγημα. Η λοιμώξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού εκδηλώνεται συχνά τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά και αποτελεί μείζονα αιτία ήπιας νοσηρότητας. Ο όρος «λοιμώξη της κατώτερης αναπνευστικής οδού» είναι ένας γενικός όρος που περιγράφει μια ομάδα νοσολογικών οντοτήτων, όπως οξεία βρογχίτιδα, πνευμονία και εξάρσεις χρόνιας πνευμονοπάθειας.

Από την ανάλυση των επιστημονικών δεδομένων για τα λύματα βακτηρίων που χρησιμοποιούνται για την προφύλαξη και θεραπεία των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού δεν αποσαφηνίζεται ο μηχανισμός δράσης των εν λόγω προϊόντων. Η σύσταση, η παρασκευή, η φαρμακοτεχνική μορφή, η χορηγούμενη δόση, το θεραπευτικό σχήμα και η οδός χορήγησης των διαφόρων λυμάτων βακτηρίων για ανθρώπινη χρήση διακρίνονται από ετερογένεια, ενώ άγνωστο παραμένει αν οι διαφοροποιήσεις αυτές μεταφράζονται σε διαφορετικές κλινικές επιδράσεις των φαρμακευτικών προϊόντων. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξαν και οι εμπειρογνώμονες της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας κατά τη συνεδρίασή τους για τα αντιλοιμώδη φάρμακα (SAG AI).

Το Luivac ενδείκνυται για την προφύλαξη από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και παιδιά από 4 ετών. Σε ένα κράτος μέλος, η παιδιατρική ένδειξη περιορίζεται σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού. Τρεις διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες,

ελεγχόμενες δοκιμές που διενεργήθηκαν σε ενήλικες και παιδιά κατέδειξαν στατιστικά σημαντική ανωτερότητα του Luivac έναντι του εικονικού φαρμάκου βάσει μιας μη επικυρωμένης βαθμολογίας της σοβαρότητας της νόσου που χρησιμοποιήθηκε ως πρωτεύον τελικό σημείο, γεγονός όμως που δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την κλινική συνάφεια των αποτελεσμάτων. Σε μια τέταρτη διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή, η οποία διενεργήθηκε αποκλειστικά σε ενήλικες, το προϋπάρχον ποσοστό της λοίμωξης ήταν πολύ χαμηλό και καταδείχθηκε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, σύμφωνα με τους συντάκτες ενός άρθρου ανασκόπησης της βιβλιογραφίας σχετικά με τα ανοσοτροποποιητικά που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε παιδιά (Cardinale, 2015) δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Luivac στον τομέα της παιδιατρικής. Στις διαθέσιμες μελέτες δεν φαίνεται να συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΧΑΠ ή χρόνια βρογχίτιδα. Οι πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια τόσο από τις κλινικές δοκιμές όσο και από τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης συνάδουν με το γνωστό προφίλ ασφάλειας, όπως περιγράφεται στις πληροφορίες του προϊόντος. Έχουν αναφερθεί σπάνιες αντιδράσεις υπερευαισθησίας/αλλεργικές αντιδράσεις.

Το Respivax ενδείκνυται για την προφύλαξη και θεραπεία χρόνιων και υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και παιδιά από 3 ετών. Για το Respivax δεν έχει διενεργηθεί καμία αξιόπιστη μελέτη. Οι ευνοϊκές επιδράσεις που αναφέρθηκαν προέκυψαν από μια μικρής κλίμακας, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη και από 8 μη ελεγχόμενες μελέτες παρατήρησης, όλες όμως πάσχουν από σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα. Σε γενικές γραμμές, για το Respivax αναφέρθηκε μία ανεπιθύμητη ενέργεια, τούτο δε χωρίς αξιολόγηση της αιτιώδους σχέσης της με το φάρμακο, γεγονός που καταδεικνύει σαφώς σημαντική υποδήλωση των περιστατικών.

Το Lantigen B ενδείκνυται για την προφύλαξη και θεραπεία υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού ή βακτηριακών λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και παιδιά, για την προφύλαξη από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και από λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού σε παιδιά ή για την πρόληψη υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και παιδιά από 3 ετών. Ευνοϊκές επιδράσεις του Lantigen B στην προφύλαξη από λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και παιδιά διαπιστώνονται σε παλαιότερες μελέτες, οι οποίες πάσχουν από μεθοδολογικούς περιορισμούς. Ωστόσο, πιο πρόσφατες και πιο αξιόπιστες σχεδιασμένες μελέτες αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, καθώς μία από αυτές απέτυχε να καταδείξει κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση έναντι του εικονικού φαρμάκου σε ενήλικες και παιδιά, ενώ η άλλη μελέτη στην οποία μετείχαν μόνο ενήλικες κατέδειξε ορισμένα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, τα οποία όμως πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή λόγω των μεθοδολογικών ανεπαρειών που επισημάνθηκαν (Braidó, 2014). Η μετα-ανάλυση, από την οποία προκύπτει ευνοϊκή επίδραση, πάσχει επίσης από διάφορους περιορισμούς και ο ΚΑΚ πρόκειται να την αναθεωρήσει. Δεν εντοπίστηκε κάποια μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης του Lantigen B στη θεραπεία των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού. Τα τελευταία 12 έτη έχουν συλλεχθεί ελάχιστα στοιχεία για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, γεγονός που ενδέχεται να στοιχειοθετεί σημαντική υποδήλωση των περιστατικών.

Το Buccalin ενδείκνυται για την προφύλαξη από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και από βακτηριακές υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 μηνών ή για την προφύλαξη από βακτηριακές λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού χωρίς ηλικιακούς περιορισμούς. Από πρόσφατη τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή προέκυψαν περιορισμένης έκτασης στοιχεία για κάποιες θετικές επιδράσεις στην προφύλαξη ενηλίκων από λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού (στατιστικά σημαντική βελτίωση στον αριθμό των ημερών με λοίμωξη). Ωστόσο, η κλινική συνάφεια των εν λόγω αποτελεσμάτων είναι αμφίβολη, δεδομένου ότι δεν παρατηρήθηκε ανωτερότητα έναντι του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά σημαντικά δευτερεύοντα τελικά σημεία. Η αποτελεσματικότητα, όσον αφορά την προφύλαξη από λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε παιδιά, βασίζεται σε περιορισμένα στοιχεία που προέρχονται από μια αναδρομική μελέτη. Δεν

διενεργήθηκε καμία αξιόπιστη μελέτη για την προφύλαξη από λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε παιδιά, τα δε περιορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα προέρχονται από μια αναδρομική μελέτη κοόρτης και δύο μικρής κλίμακας, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές. Συνολικά, 9 ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφηκαν τα τελευταία 16 έτη, γεγονός που ενδέχεται να στοιχειοθετεί σημαντική υποδήλωση των περιστατικών.

Το Ismigen ενδείκνυται για την προφύλαξη από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και, σε ορισμένα κράτη μέλη, για τη θεραπεία οξείων, υποξείων υποτροπιάζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού, ενώ σε ένα κράτος μέλος ενδείκνυται για παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών. Μια μικρής κλίμακας, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή και κάποιες υποστηρικτικές μελέτες που πάσχουν από μεθοδολογικούς περιορισμούς παρέχουν ορισμένα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του Ismigen στην προφύλαξη από λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού σε ενήλικες. Αντικρουόμενα αποτελέσματα προέκυψαν από δύο διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, με τις οποίες αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα του Ismigen στην προφύλαξη από λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ενήλικες. Δεν διενεργήθηκε καμία αξιόπιστη μελέτη για την προφύλαξη από λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού σε παιδιά, τα δε θετικά αποτελέσματα προέκυψαν μόνο από ελάχιστες μικρής κλίμακας, ανοικτές μελέτες. Δεν εντοπίστηκε κάποια μελέτη αξιολόγησης της επίδρασης του Ismigen στη θεραπεία των λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού. Από την επανεξέταση του προφίλ ασφάλειας του Ismigen επιβεβαιώνεται ο γνωστός κίνδυνος σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Καταγράφηκαν δύο περιστατικά συνδρόμου Guillain-Barre, άγνωστης αιτιώδους σχέσης λόγω έλλειψης πληροφοριών και μη πρόσφορης ανάλυσης των «παρατηρηθέντων έναντι αναμενόμενων» περιστατικών βάσει ηλικιακής διαστρωμάτωσης.

Το Broncho-vaxom ενδείκνυται για την πρόληψη και θεραπεία υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και παιδιά. Σε ένα κράτος μέλος η ένδειξη για παιδιά περιορίζεται σε βακτηριακές υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ενώ σε πέντε άλλα έχει λάβει γενική άδεια για χρήση ως ανοσοθεραπεία. Ανάλογα με το κράτος μέλος, η παιδιατρική ένδειξη καλύπτει παιδιά ηλικίας από 1 έτους, 6 μηνών ή άνευ περιορισμών. Παρόλο που οι περισσότερες διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές και οι υποστηρικτικές μελέτες ανέφεραν θετικές επιδράσεις του Broncho-Vaxom, θεωρείται ότι δεν παρέχουν αξιόπιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ή παιδιά, λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών που επισημάνθηκαν. Η επανεξέταση του προφίλ ασφάλειας του Broncho-Vaxom επιβεβαίωσε τον γνωστό κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας. Ειδικότερα, καταγράφηκαν δύο απειλητικά για τη ζωή περιστατικά αναφυλακτικών αντιδράσεων και ένα τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σε παιδί ηλικίας 5 ετών, της οποίας η αιτιώδης σχέση παραμένει άγνωστη.

Το Ribomunyl ενδείκνυται για την προφύλαξη από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού σε παιδιά ηλικίας άνω των 2 ή 6 ετών, ανάλογα με τη μορφή της νόσου, και από υποτροπιάζουσες υπερλοιμώξεις χρόνιας βρογχίτιδας σε ενήλικες. Σε όλες τις διπλά τυφλές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές παρατηρήθηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα τα οποία σχετίζονται με μεθοδολογικούς περιορισμούς. Μια πρόσφατη, άρτια σχεδιασμένη, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σε παιδιά δεν κατάφερε να καταδείξει σημαντική επίδραση του Ribomunyl στο πρωτεύον τελικό σημείο (ήτοι στον αριθμό των λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού) ούτε και στα περισσότερα δευτερεύοντα τελικά σημεία. Καταγράφηκε ένα θανατηφόρο περιστατικό φαρμακογενούς αλλεργικού πυρετού μετά από επανέκθεση.

Οι ρινικές σταγόνες Polyvaccinum ενδείκνυνται για την προφύλαξη και θεραπεία υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της ανώτερης αναπνευστικής οδού σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 6 μηνών, ενώ το ενέσιμο εναιώρημα ενδείκνυται για προφυλακτική και θεραπευτική χρήση ή ως συμπληρωματική θεραπεία σε περιπτώσεις μακροχρόνιων, χρόνιων και υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας από 2 ετών. Δεν διενεργήθηκε καμία αξιόπιστη μελέτη για το

Polyvaccinum και δεν εντοπίστηκαν δεδομένα σχετικά με ενήλικες ασθενείς. Λίγες μελέτες με σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς ανέφεραν ευνοϊκά αποτελέσματα για το ενέσιμο εναιώρημα και τις ρινικές σταγόνες. Οι αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά αφορούσαν κατά κύριο λόγο αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης για τη μία μορφή του φαρμάκου και γριπώδη συμπτώματα για την άλλη. Υπάρχουν υπόνοιες για σημαντική υποδήλωση των περιστατικών.

Σε γενικές γραμμές, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι ποιοτικά και δεν παρέχουν αξιόπιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των προϊόντων αυτών στις εγκεκριμένες ενδείξεις. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που στοιχειοθετούν την αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από αναπνευστικές λοιμώξεις, όμως σε βαθμό που ποικίλλει ανάλογα με το προϊόν και την ηλικιακή ομάδα. Πιο πρόσφατες, άρτια σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες δοκιμές (π.χ. AIAE, ACASP, CLEARI) δεν κατόρθωσαν να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα του Ismigen σε ενήλικες με ΧΑΠ, του Luivac σε ενήλικες με λοιμώξεις κυρίως της ανώτερης αναπνευστικής οδού και του Ribomunyl σε παιδιά με λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, αν και σε ορισμένες από τις προαναφερθείσες μελέτες το προϋπάρχον ποσοστό λοίμωξης ήταν πολύ χαμηλό, περιπλέκοντας έτσι την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Η SAG AI ήταν της άποψης ότι η παρέκταση των κλινικών επιδράσεων των φαρμακευτικών προϊόντων προφύλαξης από λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού στην προφύλαξη από λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού και το αντίστροφο δεν είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη διότι οι λοιμώξεις της ανώτερης και της κατώτερης αναπνευστικής οδού αποτελούν διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Επισημαίνεται ότι τόσο η ομάδα δράσης της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας όσο και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμωδών Νόσων δεν συνιστούν τα από του στόματος λύματα βακτηρίων για την αντιμετώπιση λοιμώξεων της κατώτερης αναπνευστικής οδού σε ενήλικες (Woodhead, 2011). Η SAG AI έκρινε ότι από τα δεδομένα προκύπτει κάποια αποτελεσματικότητα των προϊόντων σε περιβάλλον προφύλαξης αλλά μόνο όσον αφορά λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, δευτερογενή πρόληψη και πληθυσμούς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Η CHMP επισήμανε ότι παρόλο που οι σοβαρές λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού διαχωρίζονται σαφώς από τις λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού (π.χ. εξάρσεις άσθματος, πνευμονία), υπάρχουν πολυάριθμες λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού που ενδέχεται να προσβάλουν και τους βρόγχους. Η CHMP επισήμανε επίσης ότι παρόλο που ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν ότι οι θετικές επιδράσεις που παρατηρήθηκαν αφορούν κυρίως τις λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, η διαφοροποίηση μεταξύ των επιδράσεων που σχετίζονται με την προφύλαξη από λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού και εκείνων που σχετίζονται με την προφύλαξη από λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού δεν ήταν εφικτή στην πλειονότητα των μελετών. Επομένως, με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα δεν είναι εφικτή η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητα για την ένδειξη της προφύλαξης.

Δεν διαπιστώθηκε κανένας νέος κίνδυνος ασφαλείας και το προφίλ ασφαλείας των εν λόγω προϊόντων παραμένει γενικά αμετάβλητο. Επισημαίνεται ότι ενδέχεται να εκδηλωθούν σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Η CHMP επισήμανε την πιθανότητα υποδήλωσης των περιστατικών.

Η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των λυμάτων βακτηρίων παραμένει αμετάβλητη σε περιβάλλον προφύλαξης όσον αφορά τις υποκατηγορίες των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού για τις οποίες τα λύματα βακτηρίων διαθέτουν έγκριση. Ωστόσο, με δεδομένη την έλλειψη αξιόπιστων στοιχείων, οι ΚΑΚ των εν λόγω προϊόντων οφείλουν να διενεργήσουν διπλά τυφλές, πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές φάσης IV κατά τα συμφωνημένα πρωτόκολλα, προκειμένου να χαρακτηρίσουν περαιτέρω την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια για την ένδειξη(-εις) για την(τις) οποία(-ες) έχουν λάβει έγκριση. Την ίδια άποψη εξέφρασε και η SAG AI. Οι ΚΑΚ ενθαρρύνονται να αναζητούν επιστημονικές συμβουλές από τις οικείες αρμόδιες αρχές για τον σχεδιασμό των μελετών.

Για το Respivax, το Lantigen B, το Ismigen και το Polyvaccinum δεν εντοπίστηκαν δεδομένα σχετικά με τη θεραπεία λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού, ενώ για το Broncho-Vaxom τα διαθέσιμα δεδομένα

πάσχουν από σημαντικούς μεθοδολογικούς περιορισμούς και αντιπροσωπεύουν μικρού μεγέθους δείγμα. Συμφωνήθηκε επίσης ότι η θεραπευτική ένδειξη δεν επρόκειτο να χρησιμοποιηθεί ως υπόδειξη ενός θεραπευτικού αποτελέσματος, αλλά μάλλον ως ένδειξη ότι τα προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη επιπλοκών σε λοιμώξεις της αναπνευστικής οδού ή νέων λοιμώξεων. Η SAG έκρινε επίσης ότι η παρέκταση των κλινικών αποτελεσμάτων της προφύλαξης από λοιμώξεις της ανώτερης και της κατώτερης αναπνευστικής οδού στη θεραπεία των εν λόγω λοιμώξεων, και το αντίστροφο, δεν τεκμηριώνεται επιστημονικά. Η CHMP συμφώνησε με τη συγκεκριμένη άποψη. Λαμβάνοντας υπόψη τις ως άνω διευκρινίσεις και ελλείπει δεδομένων που να καταδεικνύουν την κλινική επίδραση σε περιβάλλον θεραπείας, η CHMP διατύπωσε την άποψη ότι η θεραπευτική ένδειξη δεν αντικατοπτρίζει πλήρως τη σκοπούμενη χρήση των προϊόντων και ότι οποιαδήποτε αναφορά περί θεραπευτικής δράσης πρέπει να απαλειφθεί.

Σύμφωνα με ορισμένες από τις ισχύουσες ενδείξεις, τα προϊόντα πρέπει να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για βακτηριακές λοιμώξεις. Ωστόσο, ο ισχυρισμός αυτός στερείται ερείσματος, καθώς από τις διαθέσιμες μελέτες δεν προκύπτει διάγνωση του παθογόνου. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα της πνευμονίας, η CHMP έκρινε ότι στις ΠΧΠ όλων προϊόντων με ένδειξη περί απροσδιόριστης λοίμωξης της αναπνευστικής οδού πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση περί μη χρήσης για την πρόληψη της πνευμονίας, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από τον συγκεκριμένο τύπο λοίμωξης.

Η CHMP, αφού εξέτασε την καταλληλότητα τωνσκευασμάτων και των φαρμακοτεχνικών μορφών για χρήση στους παιδιατρικούς πληθυσμούς ηλικίας έως 5 ετών για τους οποίους έλαβε έγκριση, έκρινε ότι πρέπει να διενεργηθούν μελέτες αποδοχής σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών για τα προϊόντα Respinax, Buccalin, Ismigen και Polyvaccinum ενέσιμο εναιώρημα. Η μικρότερη ηλικιακή ομάδα στην οποία μπορεί να χρησιμοποιείται το Luivac (ηλικίες από 4 ετών) πρέπει να αναγράφεται ρητά στις πληροφορίες του προϊόντος σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ. Επιπλέον, το Buccalin δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών εξαιτίας του μεγέθους του δισκίου, η δε ένδειξη χρήζει αντίστοιχης αναθεώρησης.

Τέλος, η CHMP επισήμανε ότι τα προϊόντα που περιέχουν Polyvaccinum εμπεριέχουν φαινόλη, ένα έκδοχο που πρέπει να αποφεύγεται. Ο ΚΑΚ θα καταχωρίσει προϊόντα με τροποποιημένη σύσταση χωρίς φαινόλη έως το πρώτο τρίμηνο του 2022.

Συμπερασματικά, η CHMP θεωρεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων με βάση λύματα βακτηρίων για χρήση σε αναπνευστικές καταστάσεις παραμένει αμετάβλητη σε περιβάλλον προφύλαξης όσον αφορά τις υποκατηγορίες των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων της αναπνευστικής οδού για τις οποίες έλαβαν έγκριση, υπό τον όρο ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια θα χαρακτηριστούν περαιτέρω έως το πρώτο τρίμηνο του 2026 μέσω της διενέργειας διπλά τυφλών, πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων δοκιμών φάσης IV για τη συγκεκριμένη ένδειξη και ότι οι συμφωνηθείσες αλλαγές θα αποτυπωθούν στις πληροφορίες του προϊόντος.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από την CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ για τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ως βάση λύματα βακτηρίων για χρήση σε αναπνευστικές καταστάσεις.
- Η CHMP εξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν για τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ως βάση λύματα βακτηρίων για χρήση σε αναπνευστικές καταστάσεις, τις απαντήσεις που υποβλήθηκαν από τους κατόχους των αδειών κυκλοφορίας τόσο εγγράφως όσο και στο πλαίσιο προφορικών εξηγήσεων, τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τρίτους, καθώς και τις απόψεις της επιστημονικής συμβουλευτικής επιτροπής για τα αντιλοιμώδη φάρμακα.

- Η CHMP έκρινε ότι, σε γενικές γραμμές, τα διαθέσιμα δεδομένα πάσχουν από σημαντικούς περιορισμούς και δεν παρέχουν αξιόπιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα των προϊόντων στις εγκεκριμένες τους ενδείξεις. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα τα οποία στοιχειοθετούν αποτελεσματικότητα στην προφύλαξη από υποτροπιάζουσες αναπνευστικές λοιμώξεις, όμως σε βαθμό που ποικίλλει ανάλογα με το προϊόν και την ηλικιακή ομάδα. Ωστόσο, δεν μπορούν να συναχθούν οριστικά συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα στη συγκεκριμένη ένδειξη.
- Η CHMP έλαβε υπόψη την έλλειψη στοιχείων σε περιβάλλοντα θεραπείας και το ότι η διατύπωση με τη χρήση του όρου «θεραπεία» δεν αντανάκλα τη σκοπούμενη κλινική χρήση για τη συγκεκριμένη ένδειξη. Συνεπώς, η CHMP έκρινε ότι η θεραπευτική ένδειξη δεν είναι κατάλληλη και πρέπει να απαλειφθεί.
- Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη την έλλειψη στοιχείων από κλινικές μελέτες για τη χρήση των εν λόγω προϊόντων στην πρόληψη της πνευμονίας, μιας σοβαρής λοίμωξης, και, ως εκ τούτου, διατύπωσε την άποψη ότι δεν πρέπει να υπάρχει σχετική σύσταση.
- Η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα ασφάλειας που επανεξετάστηκαν ήταν σύμφωνα με το γνωστό προφίλ των προϊόντων.
- Κατά συνέπεια, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων με βάση λύματα βακτηρίων για χρήση σε αναπνευστικές καταστάσεις παραμένει αμετάβλητη σε περιβάλλον προφύλαξης, υπό τον όρο ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των προϊόντων θα χαρακτηριστούν περαιτέρω μέσω της διενέργειας πρόσφορων διπλά τυφλών, πολυκεντρικών, τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών φάσης IV.

Γνώμη της CHMP

Συνεπώς, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που έχουν ως βάση λύματα βακτηρίων για χρήση σε αναπνευστικές καταστάσεις παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών του προϊόντος και των όρων που περιγράφονται ανωτέρω.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν ως βάση λύματα βακτηρίων για χρήση σε αναπνευστικές καταστάσεις.