

Lisa II
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Bakterilüsaadipõhiste ravimite müügiluba antakse mitmesugustel näidustustel, sealhulgas eri tüüpi respiratoorsete infektsioonide ennetamiseks ja/või raviks. Itaalia riiklik pädev asutus (AIFA) leidis, et hiljutiste uuringute tulemused seavad kahtluse alla nende ravimite efektiivsuse respiratoorsete infektsioonide korral. Seepärast ja võttes arvesse teadaolevat väga harva esinevat raskete immunoloogiliste reaktsioonide riski nende ravimite kasutamisel, leidis AIFA, et liidu huvides on vaadata läbi nende probleemide mõju bakterilüsaadipõhiste ravimite klassi kasulikkuse ja riski tasakaalule respiratoorsete infektsioonide ravis heakskiidetud näidustustel.

Seetõttu algatas Itaalia riiklik pädev asutus (AIFA) 8. juunil 2018 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildise ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju hingamissüsteemi haigusseisundite korral kasutatavate bakterilüsaate sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalule ning esitada arvamus selle kohta, kas asjaomased müügiload tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Selle menetluse kohaldamisala piirdub hingamisteede haigusseisunditega.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Bakterilüsaadipõhised ravimid sisaldavad mitme bakteritüve inaktiveeritud tervikbaktereid / bakterilüsaate / bakterifraktsioone, mis väidetavalt stimuleerivad immuunsüsteemi infektsioone ära tundma ja neid tõkestama. ELi liikmesriikides on hingamissüsteemi haigusseisundite korral kasutamiseks müügiluba kaheksal ravimil, mis sisaldavad kuut erinevat bakteritüvede lüsaatide kombinatsiooni. Nimetatud ravimitel on liikmesriikides eri nimetused ja kuigi siinkohal kasutatakse kõige levinumat nimetust, tuleb seda mõista nii, et seda kohaldatakse kõigi sarnaste nimetuste suhtes. ELi liikmesriikides on bakterilüsaatide müügiluba antud väga mitmesugustel näidustustel. Neid saab üldiselt liigitada ülemiste hingamisteede infektsioonide ja alumiste hingamisteede infektsioonide profülaktikaks ja raviks täiskasvanutel ning lastel.

Hingamisteede infektsioonid võib jagada ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioonideks. Ülemiste hingamisteede infektsioon on mittespetsiifiline termin, mida kasutatakse nina, ninakõrvalurgete, neelu ja kõri ägedate infektsioonide kirjeldamiseks. Kõige tüüpilisem ülemiste hingamisteede infektsioon on tavaline nohu. Ülemiste hingamisteede infektsioonid esinevad sageli nii lastel kui ka täiskasvanutel ja on kerge haigestumise peamine põhjus. Alumiste hingamisteede infektsioonid hõlmavad väga erinevaid haigusi, nt äge bronhiit, kopsupõletik ja kroonilise kopsuhaiguse ägenemised.

Hingamisteede infektsioonide profülaktikaks ja raviks kasutatud bakterilüsaatide teadusandmete analüüsil ei tuvastatud nende ravimite toimemehhanismi. Inimeste raviks kasutatavate eri bakterilüsaatide koostis, tootmine, ravimvorm, manustatav annus, manustamissagedus ja manustamisviis on väga erinevad. Ei ole teada, kas need erinevused põhjustavad nende ravimite erinevat kliinilist toimet. Seda järeldust toetati ka infektsioonivastaste ravimite teadusliku nõuanderühma eksperdirühma kohtumisel (SAG AI).

Luivac on näidustatud hingamisteede korduvate infektsioonide profülaktikaks täiskasvanutel ning vähemalt 4-aastastel lastel. Ühes liikmesriigis on laste ravi näidustus piiratud ülemiste hingamisteede korduvate infektsioonidega. Kolm topeletpimedat juhuslikustatud võrdlusuuringut lastel ja täiskasvanutel näitasid Luivaci statistiliselt olulist paremust võrreldes platseeboga, kui esmase tulemusnäitajana kasutati valideerimata raskusastme skoori, mistõttu ei ole võimalik teha järeldust tulemuste kliinilise asjakohasuse kohta. Ainult täiskasvanutel tehtud neljandas topeletpimedas platseebokontrolliga uuringus oli infektsioonide taustesinemus väga väike ning uuring näitas paremust võrreldes platseeboga. Tuleb märkida, et hingamisteede infektsioonide ennetuses immunomodulaatorite kasutamist käsitleva ülevaateartikli (Cardinale, 2015) autorid järeldasid, et Luivaci efektiivsuse kohta lastel puuduvad piisavad tõendid. Seni tehtud uuringutesse ei ole kaasatud

ühtegi kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) ega kroonilise bronhiidiga patsienti. Kliinilistest uuringutest ning ravimiohutuse järelevalve andmetest pärit ohutusteave oli kooskõlas ravimiteabes kirjeldatud teadaoleva ohutusprofiiliga; harvadel juhtudel on teatatud ülitundlikkus- või allergilistest reaktsioonidest.

Respivax on näidustatud hingamisteede krooniliste ja korduvate infektsioonide profülaktikaks ja raviks täiskasvanutel ning vähemalt 3-aastastel lastel. Respivaxiga ei ole tehtud ühtegi usaldusväärset uuringut. Soodsast toimest teatati väikeses platseebokontrolliga võrdlusuuringus ja 8 ilma kontrollrühmata vaatlusuuringus, milles kõigis esines suuri meetodikaprobleeme. Kokku teatati Respivaxi kohta ilma põhjuslikku seost hindamata ainult ühest ravimi kõrvaltoimest, mis viitab tugevasti olulisele alateatamisele.

Lantigen B on näidustatud ülemiste hingamisteede korduvate infektsioonide või ülemiste hingamisteede bakteriaalsete infektsioonide profülaktikaks ja raviks täiskasvanutel ning lastel, hingamisteede korduvate infektsioonide profülaktikaks täiskasvanutel ja ülemiste hingamisteede infektsioonide profülaktikaks lastel või hingamisteede korduvate infektsioonide profülaktikaks täiskasvanutel ning vähemalt 3-aastastel lastel. Paljudes vanades meetodikapiirangutega uuringutes täheldati Lantigen B soodsaid toimeid hingamisteede infektsioonide profülaktikas täiskasvanutel ja lastel. Hilisemates ja usaldusväärsema ülesehitusega uuringutes on saadud vastuolulisi tulemusi, sest ühes uuringutest ei täheldatud ei täiskasvanutel ega lastel statistiliselt olulist toimet võrreldes platseeboga, samas kui teises, täiskasvanutel tehtud uuringus saadud statistiliselt olulistes tulemustes tuleb suhtuda ettevaatusega, arvestades täheldatud meetodikapuudusi (Braido, 2014). Metaanalüüsil, milles teatati soodsast toimest, oli samuti mitmeid piiranguid, mistõttu müügiloo hoidja kavatseb selle uuesti läbi vaadata. Ei leitud ühtegi uuringut, milles oleks hinnatud Lantigen B toimet hingamisteede infektsioonide ravis. Viimase 12 aasta jooksul on teatatud vaid mõnest kõrvaltoimest, mis võib viidata olulisele alateatamisele.

Buccalin on näidustatud hingamisteede korduvate infektsioonide profülaktikaks täiskasvanutel ja hingamisteede korduvate bakteriaalsete infektsioonide profülaktikaks üle 6 kuu vanustel lastel ning hingamisteede bakteriaalsete infektsioonide vanusepiiranguta profülaktikaks. Hiljutisest juhuslikustatud võrdlusuuringust saadi piiratud tõendeid teatud positiivsete toimete kohta hingamisteede infektsioonide profülaktikas täiskasvanutel (hingamisteede infektsioonidega päevade arvu statistiliselt oluline vähenemine). Nende tulemuste kliiniline tähendus on küsitav, arvestades, et võrdluses platseeboga ei täheldatud paremust oluliste teiseste tulemusnäitajate osas. Piiratud tõendid efektiivsuse kohta hingamisteede infektsioonide profülaktikas lastel põhinevad peamiselt retrospektiivsel uuringul. Hingamisteede infektsioonide profülaktikas lastel ei ole tehtud ühtegi usaldusväärset uuringut. Retrospektiivses kohordiuuringus ja 2 väikeses juhuslikustatud võrdlusuuringus on saadud siiski teatud piiratud tõendeid efektiivsuse kohta. Viimase 16 aasta vältel on registreeritud kokku ravimi 9 kõrvaltoimet, mis võib viidata olulisele alateatamisele.

Ismigen on näidustatud hingamisteede korduvate infektsioonide profülaktikaks täiskasvanutel ja mõnes liikmesriigis hingamisteede ägedate, alaägedate korduvate või krooniliste infektsioonide raviks ning ühes liikmesriigis ka lastel alates 3. eluaastast. Väikesest juhuslikustatud topeltpimedast platseebokontrolliga võrdlusuuringust ja mõnest toetavast meetodikapiirangutega uuringust on saadud teatud tõendeid Ismigeni efektiivsuse kohta ülemiste hingamisteede infektsioonide profülaktikas täiskasvanutel. Kahest topeltpimedast platseebokontrolliga juhuslikustatud võrdlusuuringust, milles hinnati Ismigeni alumiste hingamisteede infektsioonide profülaktikas täiskasvanutel, saadi vastuolulised tulemused. Hingamisteede infektsioonide profülaktika osas lastel ei ole tehtud usaldusväärseid uuringuid, kuid mõnes väikeses avatud uuringus on saadud positiivseid tulemusi. Ei leitud ühtegi uuringut, milles Ismigeni toimet oleks hinnatud hingamisteede infektsioonide ravis. Ismigeni ohutusprofiili läbivaatamine kinnitas teadaolevat raskete ülitundlikkusreaktsioonide riski. Registreeriti 2 Guillaini-Barré sündroomi juhtu, mille põhjus on teadmata andmete puudumise tõttu ja

seetõttu, et ei tehtud nõuetekohast täheldatud ja oodatava esinemuse võrdlevat vanuse järgi stratifitseeritud analüüsi.

Broncho-Vaxom on näidustatud hingamisteede korduvate infektsioonide ennetamiseks ning raviks täiskasvanutel ja lastel. Ühes liikmesriigis on laste näidustus piiratud ülemiste hingamisteede korduvate bakteriaalsete infektsioonidega, samas kui viies muus liikmesriigis on see üldiselt heaks kiidetud ka immunoteraapiana. Olenevalt liikmesriigist hõlmab pediatriline näidustus lapsi alates 1. eluaastast, 6. elukuust või on vanusepiiranguteta. Kuigi Broncho-Vaxomi positiivsetest toimetest teatas enamik topeltpimedatest platseebokontrolliga juhuslikustatud võrdlusuuringutest ja toetavatest uuringutest, ei anna need meetodikapiirangute tõttu usaldusväärseid tõendeid efektiivsuse kohta täiskasvanutel ja lastel. Broncho-Vaxomi ohutusprofiili läbivaatamine kinnitas teadaolevat raskete ülitundlikkusreaktsioonide riski, sh teatati 2 eluohtliku anafülaktilise reaktsiooni juhist ning 1 epidermise toksilise nekrolüüsi juhist 5-aastaselt lapsel, mille põhjuslik seos ei ole teada.

Ribomunyl on näidustatud ülemiste hingamisteede korduvate infektsioonide profülaktikaks üle 2- või üle 6-aastastel lastel (sõltuvalt ravimvormist või tugevusest) ja korduvate superinfektsioonide profülaktikaks kroonilise bronhiidiga täiskasvanutel. Kõigis topeltpimedates platseebokontrolliga juhuslikustatud võrdlusuuringutes saadi vastuolulised tulemused, mida seostati meetodikapiirangutega. Hiljutine hästikavandatud topeltpime platseebokontrolliga juhuslikustatud võrdlusuuring lastel ei tõendanud Ribomunyli olulist toimet ei esmase tulemusnäitaja (ülemiste hingamisteede infektsioonide arv) ega enamiku teiseste tulemusnäitajate osas. Registreeriti üks surmaga lõppenud ravimist põhjustatud allergilise palaviku juht pärast korduvat kokkupuudet.

Polyvaccinumi ninatilgad on näidustatud ülemiste hingamisteede korduvate infektsioonide profülaktikaks ning raviks täiskasvanutel ja vähemalt 6-kuustel lastel ning süstesuspensioon on näidustatud profülaktiliseks ja terapeutiliseks kasutamiseks või hingamisteede pikaajalise, kroonilise ja korduva infektsiooni täiendavaks raviks täiskasvanutel ning vähemalt 2-aastastel lastel.

Polyvaccinumiga ei ole tehtud usaldusväärseid uuringuid ja andmeid täiskasvanute kohta ei leitud. Mõnes oluliste meetodikapiirangutega uuringus teatati süstesuspensiooni ja ninatilkadega saadud soodsatest tulemustest. Turustamisjärgselt on ühe ravimvormi kohta teatatud peamiselt süstekoha reaktsioonidest ning teise ravimvormi kohta gripilaadsetest nähtudest ja sümptomitest. Kahtlustada võib olulist alateatamist.

Kokkuvõttes on olemasolevad andmed halva kvaliteediga ega anna usaldusväärseid tõendeid nende ravimite efektiivsuse kohta heakskiidetud näidustustel. Piiratud andmetest on saadud teatud tõendeid eri ulatusega efektiivsuse kohta hingamisteede infektsioonide profülaktikas, olenevalt ravimist ja vanuserühmast. Hilisemad hästikavandatud juhuslikustatud võrdlusuuringutes (nt AIACE, ACASP, CLEARI) ei suudetud tõendada Ismigeni efektiivsust kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega täiskasvanutel, Luivaci efektiivsust peamiselt ülemiste hingamisteede infektsioonidega täiskasvanutel ega Ribomunyli efektiivsust ülemiste hingamisteede infektsioonidega lastel, kuigi mõnes uuringus oli infektsioonide taustesinemus väga väike, mis raskendab tulemuste tõlgendamist. Infektsioonivastaste ravimite teadusliku nõuanderühma eksperdirühm oli arvamisel, et ravimite kliinilise toime ekstrapoleerimine ülemiste hingamisteede infektsioonide profülaktikalt alumiste hingamisteede infektsioonide profülaktikale ja vastupidi ei ole teaduslikult põhjendatud, sest need on eri tüüpi haigused. Tuleb märkida, et Euroopa kopsuarstide ühingu ning Euroopa kliinilise mikrobioloogia ja nakkushaiguste ühingu tööühm ei soovita suukaudsete bakterilüsaatide kasutamist täiskasvanutel alumiste hingamisteede infektsioonide raviks (Woodhead, 2011). Infektsioonivastaste ravimite teadusliku nõuanderühma eksperdirühm leidis, et andmed näitavad nende ravimite teatud efektiivsust profülaktikas, kuid ainult ülemiste hingamisteede infektsioonide korral teiseses ennetuses ja riskirühmades. Inimravimite komitee märkis, et kuigi raskeid alumiste hingamisteede infektsioone (nt astma ägenemine, kopsupõletik) saab selgelt eristada ülemiste hingamisteede infektsioonidest, võivad paljud ülemiste hingamisteede infektsioonid haarata ka bronhe. Samuti märkis inimravimite

komitee, et kuigi mõnes uuringus täheldatud positiivsed toimed olid peamiselt seotud ülemiste hingamisteede infektsioonidega, ei olnud enamiku uuringute puhul võimalik eristada ülemiste hingamisteede infektsioonide profülaktikaga seotud toimeid alumiste hingamisteede infektsioonide profülaktikaga seotud toimetest. Seetõttu ei saa olemasolevate andmete põhjal teha kindlaid järeldusi efektiivsuse kohta profülaktika näidustusel.

Uusi ohutusriske ei tuvastatud ja asjaomaste ravimite ohutusprofiil ei ole üldkokkuvõttes muutunud. Märgitakse, et võib esineda raskeid ülitundlikkusreaktsioone. Inimravimite komitee märkis, et tõenäoline on kõrvaltoimetest alateatamine.

Inimravimite komitee leidis, et bakterilüsaatide kasulikkuse ja riski tasakaal hingamisteede korduvate infektsioonide heakskiidetud alarühmade profülaktika näidustusel ei ole muutunud. Võttes siiski arvesse usaldusväärsete tõendite puudumist, peavad asjaomaste ravimite müügiloo hoidjad tegema IV faasi platseebokontrolliga topeltpimedad mitmekesuselised juhuslikustatud võrdlusuuringud, mis järgivad heakskiidetud uuringuprotokolle, et täpsemalt iseloomustada nende ravimite efektiivsust ja ohutust heakskiidetud näidustustel. Seda toetas ka infektsioonivastaste ravimite teadusliku nõuanderühma eksperdirühm. Müügiloo hoidjatel soovitatakse nende uuringute kavandamiseks küsida teaduslikku nõu asjaomastelt pädevatelt asutustelt.

Respivaxi, Lantigen B, Ismigeni ja Polyvaccinumi osas ei leitud andmeid hingamisteede infektsioonide ravi kohta, samas kui Broncho-Vaxomi kohta kättesaadavad andmed olid oluliste meetodikapiiirangutega ning põhinesid väikse suurusega valimil. Samuti lepidi kokku, et ravi näidustus ei peaks viitama tervendavatele toimetele, vaid pigem sellele, et asjaomaseid ravimeid saab kasutada hingamisteede infektsioonide tüsistuste või uute infektsioonide ennetamiseks. Teaduslik nõuanderühm leidis ka, et ülemiste ja alumiste hingamisteede infektsioonide profülaktika kliinilise toime ekstrapoleerimine nende infektsioonide ravile ja vastupidi ei ole teaduslikult põhjendatud, ning inimravimite komitee nõustus selle arvamusega. Arvestades neid selgitusi ja andmete puudumist kliinilise toime kohta raviolukorras, oli inimravimite komitee arvamusel, et ravi näidustus ei kajasta asjakohaselt nende ravimite kavandatavat kasutust, mistõttu ravimiteabest tuleb välja jätta mis tahes viited ravitoimele.

Mõne näidustuse puhul on praegu märgitud, et ravimit tohib kasutada üksnes bakteriaalsete infektsioonide korral, samas puudub sellel väitel alus, sest tehtud uuringutes ei ole patogeene diagnoositud. Peale selle, arvestades kopsupõletiku raskust haigusena, leidis inimravimite komitee, et kõigi hingamisteede täpsustamata infektsioonide näidustusega ravimite omaduste kokkuvõttesse tuleb lisada hoiatus mitte kasutada neid kopsupõletiku ennetamiseks, sest puuduvad andmed, mis tõendaksid nende ravimite efektiivsust seda tüüpi infektsiooni profülaktikas.

Olles läbi vaadanud ravimkoostiste ja ravimvormide sobivuse heakskiidetud pediaatrilises populatsioonis (kuni 5-aastased lapsed), oli inimravimite komitee arvamusel, et alla 5-aastastel lastel tuleb Respivaxi, Buccalini, Ismigeni ja Polyvaccinumi süstesuspensioonidega teha vastuvõetavuse uuringud. Minimaalne vanuserühm, kellele võib Luivaci manustada (alates 4. eluaastast), tuleb selgesõnaliselt märkida kõigi ELi liikmesriikide ravimiteavetes. Arvestades Buccalini tableti suurust, ei tohi seda kasutada alla 2-aastastel lastel; vastavalt tuleb muuta ka ravimi näidustust.

Lõpuks märkis inimravimite komitee, et Polyvaccinumit sisaldavad ravimid sisaldavad fenooli, mida tuleb abiainena vältida. Müügiloo hoidja peab hiljemalt 2022. aasta esimeseks kvartaliks registreerima uue koostisega, fenooli mittesisaldava ravimi.

Kokkuvõttes on inimravimite komitee arvamusel, et hingamissüsteemi haigusseisundite korral kasutatavate bakterilüsaadipõhiste ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole muutunud hingamisteede korduvate infektsioonide heakskiidetud alarühmade profülaktika näidustusel, tingimusel et nende efektiivsuse ja ohutuse kohta esitatakse hiljemalt 2026. aasta esimeseks kvartaliks

täiendavad andmed, mis on saadud sellel näidustusel IV faasi topeltpimedatest mitmekeskuselistest juhuslikustatud võrdlusuuringutest, ning kui ravimiteabesse viiakse sisse kokkulepitud muudatused.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust seoses bakterilüsaadipõhiste ravimite kasutamisega hingamissüsteemi haigusseisundite korral.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik andmed, mis esitati bakterilüsaadipõhiste ravimite kasutamise kohta hingamissüsteemi haigusseisundite korral. See hõlmas ka müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke ja suulisi vastuseid, kolmandate osaliste esitatud teavet, samuti infektsioonivastaste ravimite teadusliku nõuanderühma seisukohti.
- Inimravimite komitee leidis, et üldiselt on olemasolevad andmed väga piiratud ega anna usaldusväärseid tõendeid ravimite efektiivsuse kohta nende heakskiidetud näidustustel. Piiratud andmetest on saadud teatud tõendeid eri ulatusega efektiivsuse kohta hingamisteede infektsioonide profülaktikas, olenevalt ravimist ja vanuserühmast. Samas ei saa siiski teha lõplikke järeldusi efektiivsuse kohta sellel näidustusel.
- Inimravimite komitee leidis, et ravi näidustusel puuduvad piisavad tõendid ja et ravi näidustuse sõnastus ei kajasta kavandatud kliinilist kasutust selle näidustuse korral. Seetõttu leidis inimravimite komitee, et ravi näidustus ei ole asjakohane ja see tuleb eemaldada.
- Inimravimite komitee leidis ka, et kliinilistest uuringutest ei ole saadud piisavalt tõendeid nende ravimite kasutamise kohta kopsupõletiku kui raske infektsiooni ennetamiseks ning seetõttu oli inimravimite komitee seisukohal, et seda ei tohi soovitada.
- Inimravimite komitee järeldas, et läbivaadatud ohutusandmed olid kooskõlas ravimite teadaoleva ohutusprofiiliga.
- Seetõttu oli inimravimite komitee arvamusel, et hingamissüsteemi haigusseisundite korral kasutatavate bakterilüsaadipõhiste ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal profülaktika näidustusel ei ole muutunud, tingimusel et nende efektiivsuse ja ohutuse kohta esitatakse täiendavad andmed, mis on saadud asjakohastest IV faasi topeltpimedatest mitmekeskuselistest juhuslikustatud võrdlusuuringutest.

Inimravimite komitee arvamus

Seega on inimravimite komitee arvamusel, et hingamissüsteemi haigusseisundite korral kasutatavate bakterilüsaadipõhiste ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, eeldusel et ravimiteabesse tehakse muudatused ja kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta hingamissüsteemi haigusseisundite korral kasutatavate bakterilüsaadipõhiste ravimite müügilubade tingimusi.