Prilog II.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Lijekovi na bazi bakterijskih lizata odobreni su u različitim indikacijama, uključujući sprječavanje i/ili liječenje različitih tipova infekcija dišnog sustava. Talijansko nacionalno nadležno tijelo (AIFA) smatralo je da rezultati nedavnih ispitivanja bacaju sumnju na djelotvornost tih lijekova u slučajevima infekcija dišnog sustava. Stoga, i uzimajući u obzir poznati vrlo rijedak rizik od ozbiljnih imunoloških reakcija povezanih s tim lijekovima, AIFA je smatrala da je u interesu Unije da preispita učinak tih problema na omjer koristi i rizika u razredu lijeka s bakterijskim lizatima u njihovim odobrenim indikacijama za infekcije dišnog sustava.

Dana 8. lipnja 2018. talijansko nacionalno nadležno tijelo (AIFA) pokrenulo je postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ te je od CHMP-a zatražilo procjenu učinka prethodno navedenih problema na omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže bakterijske lizate za respiratorna stanja i izdavanje mišljenja o tome treba li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili oduzeti.

Opseg ovog postupka ograničen je na stanja dišnog sustava.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene

Lijekovi na bazi bakterijskih lizata sadrže nekoliko sojeva inaktiviranih čitavih bakterija/bakterijskih lizata/bakterijskih frakcija za koje se tvrdi da potiču imunosni sustav na prepoznavanje i borbu protiv infekcija. Trenutačno osam lijekova koji sadrže šest različitih kombinacija lizata bakterijskih sojeva ima odobrenje za stavljanje u promet u državama članicama EU-a za primjenu pri respiratornim stanjima. Nazivi tih lijekova razlikuju se po državama članicama i, iako se u ovom tekstu koristi uobičajeno ime, potrebno je tumačiti ga kao da se primjenjuje na sva pridružena imena. Bakterijski lizati odobreni su u državama članicama EU-a u širokom spektru indikacija koje se općenito mogu kategorizirati kao profilaksa i liječenje infekcija gornjeg dišnog sustava i infekcija donjeg dišnog sustava u odraslih osoba i djece.

Infekcije dišnog sustava mogu se razvrstati u infekcije gornjeg i donjeg dišnog sustava. Infekcija gornjeg dišnog sustava nespecifičan je pojam koji se upotrebljava za opisivanje akutnih infekcija koje uključuju nos, paranazalne sinuse, ždrijelo i grkljan. Prototip upale gornjeg dišnog sustava jest obična prehlada. Infekcija gornjeg dišnog sustava često se javlja i kod djece i odraslih i glavni je uzrok blagog obolijevanja. Infekcija donjeg dišnog sustava širi je opis pojave skupine bolesti koja obuhvaća akutni bronhitis, upalu pluća i pogoršanja kronične plućne bolesti.

Analizom znanstvenih podataka o bakterijskim lizatima korištenima za profilaksu i liječenje infekcije dišnog sustava nije se mogao razjasniti mehanizam djelovanja tih lijekova. Sastav, proizvodnja, formulacija, primijenjena doza, raspored liječenja i put primjene različitih bakterijskih lizata dostupnih u liječenju ljudi raznoliki su. Ostaje nepoznanica proizlaze li iz tih razlika i različiti klinički učinci lijekova; taj je zaključak također poduprt na sastanku znanstvene savjetodavne skupine za protuinfektivna sredstva (SAG AI).

Luivac je indiciran za profilaksu ponovljenih infekcija dišnog sustava u odraslih i djece u dobi od četiri ili više godina. U jednoj je državi članici pedijatrijska indikacija ograničena na ponovljenu infekciju gornjeg dišnog sustava. Tri dvostruko slijepa randomizirana klinička ispitivanja provedena na djeci i odraslima pokazala su statistički značajnu prednost lijeka Luivac nad placebom s obzirom na neprovjerenu ocjenu ozbiljnosti koja se upotrebljava kao primarna krajnja točka, čime je onemogućeno donošenje zaključaka o kliničkoj relevantnosti rezultata. U četvrtom dvostruko slijepom randomiziranom kliničkom ispitivanju kontroliranom placebom, provedenom samo na odraslima, stopa pozadinske infekcije bila je vrlo niska i dokazana je prednost u odnosu na placebo. Napominje se da su autori članka o preispitivanju imunomodulatora za sprječavanje infekcija dišnog sustava u djece (Cardinale, 2015.) zaključili da nije bilo dovoljno dokaza o djelotvornosti lijeka Luivac u pedijatrijskom

području. U dostupna ispitivanja nisu uključeni pacijenti s KOPB-om ili kroničnim bronhitisom. Informacije o sigurnosti primjene iz kliničkih ispitivanja i podataka o farmakovigilanciji bile su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom, kako je opisano u informacijama o lijeku; prijavljene su rijetke reakcije preosjetljivosti/alergijske reakcije.

Respivax je indiciran za profilaksu i liječenje kroničnih i ponovljenih infekcija dišnog sustava u odraslih i djece u dobi od tri ili više godina. Nije provedeno pouzdano ispitivanje za Respivax. Povoljni učinci zabilježeni su u malom ispitivanju kontroliranom placebom i osam opservacijskih nekontroliranih ispitivanja, kod kojih su u svim slučajevima prisutni ozbiljni problemi s metodologijom. Općenito, za Respivax je prijavljena jedna štetna reakcija na lijekove (ADR) bez evaluacije uzročnosti, što snažno upućuje na ozbiljno nedostatno prijavljivanje.

Lantigen B indiciran je za profilaksu i liječenje ponovljene infekcije gornjeg dišnog sustava ili bakterijske infekcije gornjeg dišnog sustava u odraslih i djece, za profilaksu ponovljene infekcije dišnog sustava u odraslih i infekcijâ gornjeg dišnog sustava u djece ili za sprječavanje ponovljene infekcije dišnog sustava u odraslih i djece u dobi od tri ili više godina. Povoljni učinci lijeka Lantigen B u profilaksi infekcije dišnog sustava u odraslih osoba i djece zabilježeni su u brojnim starijim ispitivanjima, s metodološkim ograničenjima. U novijim ispitivanjima s pouzdanijom izvedbom izvješća pokazuju proturječne rezultate jer je u jednom ispitivanju propušten prikaz statistički značajnog učinka u odnosu na placebo u odraslih osoba i u djece, dok bi se statistički značajni rezultati drugog ispitivanja provedenog samo na odraslima trebali tumačiti s oprezom u pogledu zabilježenih metodoloških nedostataka (Braido, 2014). Metaanaliza u kojoj se izvješćuje o povoljnom učinku također je imala niz ograničenja, a nositelj odobrenja za stavljanje u promet planira je revidirati. Nije utvrđeno nijedno ispitivanje kojim se ocjenjuje učinak lijeka Lantigen B u liječenju infekcija dišnog sustava. U posljednjih 12 godina prikupljeno je samo nekoliko štetnih reakcija na lijek, što bi moglo upućivati na ozbiljno nedostatno prijavljivanje.

Buccalin je indiciran za profilaksu ponovljene infekcije dišnog sustava u odraslih i bakterijske ponovljene infekcije gornjeg dišnog sustava u djece starije od šest mjeseci ili za profilaksu bakterijske infekcije dišnog sustava bez dobnih ograničenja. Nedavno provedeno randomizirano kliničko ispitivanje pružilo je ograničene dokaze o nekim pozitivnim učincima profilakse infekcija dišnog sustava (statistički značajno poboljšanje u broju dana s infekcijom dišnog sustava); klinička relevantnost tih rezultata upitna je s obzirom na to da u slučaju važnih sekundarnih krajnjih točaka nije uočena nikakva prednost u odnosu na placebo. Ograničeni dokazi o djelotvornosti profilakse infekcija dišnog sustava u djece uglavnom se temelje na retrospektivnom ispitivanju. Pouzdano ispitivanje o profilaksi infekcija dišnog sustava u djece nije provedeno; međutim, retrospektivno kohortno ispitivanje i dva mala randomizirana klinička ispitivanja pružaju neke ograničene dokaze o djelotvornosti. U posljednjih 16 godina zabilježeno je ukupno devet štetnih reakcija na lijek, što bi moglo upućivati na ozbiljno nedostatno prijavljivanje.

Ismigen je indiciran za profilaksu ponovljene infekcije dišnog sustava u odraslih osoba, a u nekim državama članicama i za liječenje akutne, subakutne ponovljene ili kronične infekcije dišnog sustava, te u jednoj državi članici i za liječenje djece u dobi od tri ili više godina. Malo dvostruko slijepo randomizirano placebom kontrolirano kliničko ispitivanje i neka potporna ispitivanja s metodološkim ograničenjima pružaju neke dokaze o djelotvornosti lijeka Ismigen u profilaksi infekcija gornjeg dišnog sustava u odraslih osoba. Proturječni rezultati dobiveni su iz dvaju dvostruko slijepih, randomiziranih placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja u kojima je evaluiran Ismigen u pogledu profilakse infekcija donjeg dišnog sustava u odraslih osoba. Nije provedeno pouzdano ispitivanje o profilaksi infekcija dišnog sustava u djece, međutim, pozitivni rezultati prikazani su u nekoliko manjih otvorenih ispitivanja. Nije utvrđeno nijedno ispitivanje kojim se ocjenjuje učinak lijeka Ismigen u liječenju infekcija dišnog sustava. Revizija sigurnosnog profila lijeka Ismigen potvrdila je ozbiljne reakcije preosjetljivosti s poznatim rizikom. Zabilježena su dva slučaja sindroma Guillain-Barre za koje je

uzročnost i dalje nepoznata zbog nedostatka informacija i bez odgovarajućeg stratificiranja prema uočenoj dobi u odnosu na očekivanu analizu.

Broncho-Vaxom indiciran je za prevenciju i liječenje ponovljene infekcije dišnog sustava u odraslih i djece. U jednoj državi članici indikacija u djece ograničena je na bakterijsku ponovljenu infekciju gornjeg dišnog sustava, dok je još u pet drugih država članica općenito odobren kao imunoterapija. Ovisno o državi članici, pedijatrijska indikacija obuhvaća djecu od jedne godine, šest mjeseci ili bez ograničenja. Iako većina dvostruko slijepih randomiziranih kliničkih ispitivanja kontroliranih placebom i potporna ispitivanja pokazuju pozitivne učinke za Broncho-Vaxom, smatra se da ne pružaju čvrste dokaze o djelotvornosti u odraslih i djece u pogledu primijećenih metodoloških ograničenja. Pregled sigurnosnog profila za Broncho-Vaxom potvrdio je ozbiljne reakcije preosjetljivosti s poznatim rizikom, osobito su zabilježena dva slučaja anafilaktičke reakcije opasna po život i jedna prijava toksične epidermalne nekrolize u petogodišnjaka, za koju uzročnost i dalje ostaje neizvjesna.

Ribomunyl je indiciran za profilaksu ponovljene infekcije gornjeg dišnog sustava u djece starije od dvije ili šest godina, ovisno o dolasku na pregled, i sekundarnih infekcija kod kroničnog bronhitisa u odraslih osoba. Proturječni rezultati uočeni su u svim dvostruko slijepim randomiziranim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, koji su povezani s metodološkim ograničenjima. Novijim dobro izvedenim, dvostruko slijepim randomiziranim placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjem nije se uspjelo dokazati da Ribomunyl ima značajan učinak u primarnim (tj. broju infekcija gornjeg dišnog sustava) i većini sekundarnih krajnjih točaka. Zabilježen je smrtonosni slučaj groznice izazvane alergijskom reakcijom na lijek nakon ponovljene izloženosti.

Kapi za nos Polyvaccinum indicirane su za profilaksu i liječenje ponovljene infekcije gornjeg dišnog sustava u odraslih osoba i djece u dobi od šest ili više mjeseci, a otopina za injekcije Polyvaccinum indicirana je za profilaktičku i terapijsku primjenu ili pomoćno liječenje u slučaju dugotrajne, kronične i ponavljajuće infekcije dišnog sustava u odraslih osoba i djece u dobi od dvije ili više godina. Za Polyvaccinum nije provedeno pouzdano ispitivanje i nisu utvrđeni podatci za odrasle. Nekoliko ispitivanja sa značajnim metodološkim ograničenjima izvijestilo je o povoljnim rezultatima sa suspenzijom za injekciju i nazalnim kapima. Izvješća nakon stavljanja lijeka u promet uglavnom su se odnosila na reakcije na mjestu primjene injekcije za jedan oblik i na znakove i simptome „slične gripi" za drugi. Sumnja se na ozbiljan propust u prijavljivanju.

Općenito su dostupni podatci loše kvalitete koji ne pružaju pouzdane dokaze o djelotvornosti tih lijekova u njihovim odobrenim indikacijama. Ograničeni podatci pružaju određene dokaze o djelotvornosti u profilaksi infekcija dišnog sustava u različitom opsegu, ovisno o lijekovima i dobnim skupinama. U novijim dobro provedenim randomiziranim kliničkim ispitivanjima (npr. AIACE, ACASP, CLEARI) nije dokazana djelotvornost lijeka Ismigen u odraslih s KOPB-om, lijeka Luivac u odraslih većinom s infekcijom gornjeg dišnog sustava i lijeka Ribomunyl u djece s infekcijom gornjeg dišnog sustava, iako su u nekim ispitivanjima stope zaraze pozadinskom infekcijom bile vrlo niske, što je otežalo tumačenje rezultata. SAG AI smatrao je da ekstrapolacija kliničkih učinaka lijekova u profilaksi infekcije gornjeg dišnog sustava na infekciju donjeg dišnog sustava i obrnuto nije znanstveno opravdana jer infekcije gornjeg i donjeg dišnog sustava predstavljaju različite pojave bolesti. Valja napomenuti da radna skupina Europskog društva za plućne bolesti i Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti ne preporučuje oralne bakterijske lizate za upravljanje infekcijom donjeg dišnog sustava u odraslih (Woodhead, 2011). SAG AI smatrao je da podatci ukazuju na djelomičnu djelotvornost tih lijekova u okviru profilakse samo u odnosu na infekcije gornjeg dišnog sustava, kao sekundarnu prevenciju, za populacije izložene većem riziku. CHMP je napomenuo da, iako se ozbiljna infekcija donjeg dišnog sustava može jasno razlikovati od infekcije gornjeg dišnog sustava (npr. pogoršanje astme, upala pluća), brojne infekcije gornjeg dišnog sustava mogu obuhvatiti i bronhije. Osim toga, CHMP je napomenuo i to da, iako neka ispitivanja upućuju na to da su pozitivni učinci koji su opaženi većinom bili povezani s infekcijama gornjeg dišnog sustava, za većinu ispitivanja

nije bilo moguće razlikovati učinke koji su povezani profilaksom infekcija gornjeg dišnog sustava i onih koji su povezani s profilaksom infekcija donjeg dišnog sustava. Stoga na temelju dostupnih podataka nije moguće donijeti konačan zaključak o djelotvornosti u indikaciji za profilaksu.

Nije utvrđen novi sigurnosni rizik i sigurnosni profil ostaje općenito nepromijenjen za te lijekove. Zabilježeno je da se mogu pojaviti ozbiljne reakcije preosjetljivosti. CHMP je napomenuo da postoji vjerojatnost nedostatnog prijavljivanja.

CHMP je smatrao da je omjer koristi i rizika bakterijskih lizata neizmijenjen u okviru profilakse s obzirom na njihove odobrene podskupove rekurentnih infekcija dišnog sustava. Međutim, s obzirom na nedostatak čvrstih dokaza, nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebalo bi nametnuti obvezu provedbe dvostruko slijepih, multicentričnih, randomiziranih placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja faze IV. prema dogovorenim protokolima kako bi se dodatno opisale djelotvornost i sigurnost u njihovim odobrenim indikacijama. To je također podržao SAG AI. Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet potiču se na traženje znanstvenih savjeta od relevantnih nadležnih tijela radi izrade plana tih ispitivanja.

Za Respivax, Lantigen B, Ismigen i Polyvaccinum nisu utvrđeni podatci u liječenju infekcija dišnog sustava, dok za Broncho-Vaxom dostupni podatci predstavljaju velika metodološka ograničenja i prikazani su malom veličinom uzorka. Također je dogovoreno da za indikaciju liječenja nije trebalo navesti ljekoviti učinak, nego da bi se lijekovi mogli primjenjivati kako bi spriječili komplikacije od infekcija dišnog sustava ili dodatnih infekcija. SAG je smatrao i da ekstrapolacija kliničkih učinaka kod profilakse infekcije gornjeg i donjeg dišnog sustava na liječenje tih infekcija i obrnuto nije znanstveno opravdana, s čime se složio CHMP. Uzimajući u obzir ta objašnjenja i nedostatak podataka koji pokazuju klinički učinak u okviru liječenja, stajalište CHMP-a bilo je da indikacija za liječenje ne odražava na odgovarajući način predviđenu primjenu lijekova i da bi trebalo izbrisati svako upućivanje na učinak liječenja.

Za neke indikacije trenutačno je specificirano da bi lijekove trebalo primjenjivati samo za bakterijske infekcije; međutim, ne postoje osnove za tu tvrdnju jer u dostupnim ispitivanjima nije dijagnosticiran patogen. Nadalje, s obzirom na ozbiljnost upale pluća, CHMP je smatrao da bi trebalo dodati upozorenje u sažetak opisa svojstava lijeka za sve lijekove s neodređenom indikacijom infekcije dišnog sustava da se ne preporučuje primjena radi sprječavanja upale pluća zbog nedostatka podataka koji pokazuju djelotvornost za profilaksu toga tipa infekcije.

Nakon provjere prikladnosti formulacija i farmaceutskih oblika za primjenu kod odobrenih pedijatrijskih populacija u dobi do pet godina, CHMP je smatrao da bi trebalo provesti ispitivanja prihvatljivosti za djecu mlađu od pet godina za Respivax, Buccalin, Ismigen, Polyvaccinum otopinu za injekciju. Najnižu dobnu skupinu kod koje se može primjenjivati Luivac (od četiri godine starosti) treba izričito navesti u informacijama o lijeku u svim državama članicama. Nadalje, s obzirom na veličinu tableta Buccalina, ne bi ih trebalo primjenjivati u djece mlađe od dvije godine; u skladu s tim trebalo bi revidirati indikaciju.

Naposljetku, CHMP je napomenuo da lijekovi koji sadrže Polyvaccinum sadrže fenol, pomoćnu tvar koju treba izbjegavati. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet registrirat će reformulirane lijekove bez fenola do kraja prvog tromjesečja 2022.

Zaključno, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika primjene lijeka na bazi bakterijskih lizata pri respiratornim stanjima nepromijenjen u okviru profilakse s obzirom na njihove odobrene podskupine ponavljanih infekcija dišnog sustava, pod uvjetom da se njihova djelotvornost i sigurnost dodatno opiše do kraja prvog tromjesečja 2026. provedbom dvostruko slijepog, multicentričnog randomiziranog kliničkog ispitivanja IV. faze u toj indikaciji, i pod uvjetom da se primijene dogovorene izmjene u informacijama o lijeku.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) razmotrio je postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadržavaju bakterijske lizate u primjeni pri respiratornim stanjima.
- CHMP je razmotrio sve dostavljene podatke za lijekove na bazi bakterijskih lizata za primjenu pri respiratornim stanjima. To je uključivalo odgovore koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet u pisanom obliku i tijekom usmenih obrazloženja, informacije koje je dostavila treća strana te stajališta znanstvene savjetodavne skupine za protuinfektivna sredstva.
- CHMP je smatrao da općenito dostupni podatci pokazuju ozbiljna ograničenja i ne pružaju pouzdane dokaze o djelotvornosti tih lijekova u njihovim odobrenim indikacijama. Ograničeni podatci pružaju određene dokaze o djelotvornosti u profilaksi ponavljanih infekcija dišnog sustava u različitom opsegu, ovisno o lijekovima i dobnim skupinama. Međutim, ne može se donijeti konačan zaključak o djelotvornosti u ovoj indikaciji.
- CHMP je razmotrio nedostatak dokaza za liječenje i da tekst o liječenju ne odražava planiranu kliničku uporabu za tu indikaciju. Stoga CHMP smatra da indikacija liječenja nije primjerena i da ju je potrebno ukloniti.
- CHMP je razmotrio i nedostatak dokaza iz kliničkih ispitivanja primjene ovih lijekova za sprječavanje upale pluća, ozbiljne infekcije i stoga smatra da je ne bi trebalo preporučiti.
- CHMP je smatrao da su pregledani podatci o sigurnosti u skladu s poznatim profilom lijekova.
- Stoga je CHMP smatrao da je omjer koristi i rizika za primjenu lijekova na bazi bakterijskih lizata u okviru profilakse za respiratorna stanja ostao nepromijenjen, pod uvjetom da su djelotvornost i sigurnost lijekova dodatno opisani provedbom odgovarajućeg dvostruko slijepog, multicentričnog randomiziranog kliničkog ispitivanja faze IV.

Mišljenje CHMP-a

Slijedom toga, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijekova na bazi bakterijskih lizata u primjeni pri respiratornim stanjima i dalje povoljan, uz izmjene informacija o lijeku i pod prethodno opisanim uvjetima.

Stoga CHMP preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove na bazi bakterijskih lizata za primjenu pri respiratornim stanjima.