

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A baktérium lizátum alapú gyógyszereket különféle indikációkban engedélyezték, beleértve a különböző típusú légzőszervi fertőzések megelőzését és/vagy kezelését. Az olasz nemzeti illetékes hatóság (AIFA) úgy ítélte meg, hogy a legfrissebb vizsgálatok eredményei kétségessé teszik ezen termékek hatásosságát a légúti fertőzések esetén. Ezért, valamint figyelembe véve az ezen termékekhez társuló súlyos immunológiai reakció ismert és nagyon ritka kockázatát, az AIFA úgy ítélte meg, hogy az Unió érdekeit szolgálja a baktérium lizátum alapú termékcsoport előny-kockázat profiljának a légúti fertőzésekre vonatkozó engedélyezett indikációit érintő aggályok hatásának felülvizsgálata.

Ezért 2018. június 8-án az olasz nemzeti illetékes hatóság (AIFA) a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti beterjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a légzőszervi betegségek esetén alkalmazott, baktérium lizátumokat tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg álláspontját arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

Az eljárás hatálya a légúti betegségekre korlátozódik.

A tudományos értékelés átfogó összegzése

A baktérium lizátum alapú gyógyszerek számos olyan törzsbe tartozó, egész inaktivált baktériumokat/baktériumok lizátumait/baktérium frakciókat tartalmaznak, amelyekről azt állítják, hogy serkentik az immunrendszert a fertőzések felismerésében és leküzdésében. Jelenleg az EU tagállamaiban nyolc, a baktériumtörzsek lizátumainak hat különböző kombinációját tartalmazó gyógyszer rendelkezik légúti betegségek esetén történő alkalmazásra vonatkozó forgalomba hozatali engedéllyel. A termékek megnevezése eltérő a tagállamokban, és mivel itt a leggyakoribb nevet használjuk, ez úgy értelmezendő, hogy az összes kapcsolódó névre is vonatkozik. A baktérium lizátumokat az EU tagállamaiban az indikációk széles skálájára engedélyezték, amelyek általában a felső és alsó légúti fertőzések megelőzése és kezelése felnőtteknél és gyermekeknél kategóriába sorolhatóak.

A légúti fertőzések felső és alsó légúti fertőzésekre különíthetők el. A felső légúti fertőzés (URTI) egy nem specifikus kifejezés, amelyet az orrot, orrmelléküregeket, garatot és géget érintő akut fertőzések leírására használnak. Tipikus felső légúti fertőzés a nátha. A felső légúti fertőzés gyakran előfordul mind gyermekeknél, mind felnőtteknél, és ez az enyhe megbetegedések egyik fő oka. Az alsó légúti fertőzés (LRTI) egy betegségcsoport átfogó leírása, mely magába foglalja az akut bronchitist, a tüdőgyulladást és a krónikus tüdőbetegség exacerbációját.

A légúti fertőzések megelőzésére és kezelésére alkalmazott baktérium lizátumokra vonatkozó tudományos adatok elemzése nem tudta tisztázni ezen termékek hatásmechanizmusát. A humán terápiában rendelkezésre álló különböző baktérium lizátumok összetétele, gyártása, összeállítása, alkalmazott adagja, kezelési terve és alkalmazásának módja egymástól eltérő. Továbbra sem ismert, hogy ezek a különbségek a gyógyszerek eltérő klinikai hatásaihoz vezetnek-e; ezt a megállapítást a tudományos tanácsadó csoport fertőzés elleni szerekkel foglalkozó szakértői csoport ülése is alátámasztotta.

A Liuvac a recidiváló légúti fertőzések megelőzésére javasolt felnőtteknél és legalább 4 éves gyermekeknél. Egy tagállamban a gyermekgyógyászati javallat a recidiváló felső légúti fertőzésekre korlátozódik. A gyermekeken és felnőtteken végzett három, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálat kimutatta a Liuvac statisztikailag szignifikáns fölényét a placebohoz képest az elsődleges végpontként használt, nem validált súlyossági pontszám tekintetében, kizárva ezzel az eredmények klinikai jelentőségére vonatkozó következtetések levonását. Egy negyedik, kizárólag felnőtteken végzett, kettős vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban a háttérfertőzés aránya nagyon

alacsony volt, és kimutatták a placebóval szembeni fölényt. Megjegyzendő, hogy egy, a gyermekek légúti fertőzéseinek megelőzésére szolgáló immunmodulátorokkal foglalkozó áttekintő cikk szerzői (Cardinale, 2015) arra a következtetésre jutottak, hogy nem áll rendelkezésre elegendő bizonyíték a Luivac gyermekgyógyászati hatásosságára vonatkozóan. Úgy tűnik, hogy COPD-ben vagy krónikus hörghurutban szenvedő betegeket nem vontak be a rendelkezésre álló vizsgálatokba. A klinikai vizsgálatokból és a farmakovigilanciai adatokból származó biztonsági információk összhangban voltak az ismert biztonságossági profillal, az alkalmazási előírásban leírtaknak megfelelően; ritkán túlérzékenységi/allergiás reakciókról számoltak be.

A Respivax recidiváló légúti fertőzések megelőzésére és kezelésére javallt felnőtteknél és legalább 3 éves gyermekeknél. A Respivax-ra vonatkozóan nem végeztek robusztus vizsgálatokat. Kedvező hatásokról egy kisebb, placebo-kontrollos vizsgálatban és 8, nem kontrollált megfigyeléses vizsgálatban számoltak be, amelyek mindegyike súlyos módszertani problémáktól szenved. Összességében egy, oksági értékelés nélküli nemkívánatos gyógyszer mellékhatást (ADR) jelentettek a Respivax-ra vonatkozóan, ami erősen utal a súlyos aluljelentésre.

A Lantigen B a recidiváló felső légúti fertőzés vagy a felső légúti bakteriális fertőzés megelőzésére és kezelésére javallt felnőtteknél és gyerekeknél, valamint a recidiváló légúti fertőzések megelőzésére felnőtteknél és a felső légúti fertőzések megelőzésére gyermekeknél, illetve a recidiváló légúti fertőzések megelőzésére felnőtteknél és legalább 3 éves gyermekeknél. A Lantigen B kedvező hatását figyelték meg a légúti fertőzések megelőzésében felnőtteknél és gyermekeknél számos régi, módszertani korlátokkal rendelkező vizsgálatban. Az újabb, robusztusabb kialakítású vizsgálatok ellentmondásos eredményekről számolnak be, ugyanis egy vizsgálat nem mutatott statisztikailag szignifikáns hatásosságbeli fölényt a placebóval szemben felnőtteknél és gyermekeknél, míg a másik, felnőtteken végzett vizsgálat statisztikailag szignifikáns eredményeit, figyelembe véve az észlelt módszertani hiányosságokat, körütekintéssel kell értelmezni (Braidó, 2014). A kedvező hatásról beszámoló metaanalízis számos korláttal rendelkezett, és a forgalomba hozatali engedély jogosultja tervezi annak felülvizsgálatát. A Lantigen B légúti fertőzések kezelésére gyakorolt hatását értékelő vizsgálatot nem találtak. Csak néhány nemkívánatos gyógyszer mellékhatást gyűjtöttek az elmúlt 12 évben, ami komoly aluljelentésre utalhat.

A Buccalin a recidiváló légúti fertőzések megelőzésére javallt felnőtteknél, valamint a recidiváló felső légúti bakteriális fertőzések megelőzésére 6 hónaposnál idősebb gyermekeknél, illetve a bakteriális légúti fertőzések megelőzésére korhatár nélkül. Egy közelmúltban végzett, randomizált klinikai vizsgálat korlátozott bizonyítékkal szolgált néhány pozitív hatásra a légúti fertőzések megelőzésében felnőtteknél (statisztikailag szignifikáns javulás a légúti fertőzéssel töltött napok számában); ezen eredmények klinikai jelentősége megkérdőjelezhető, tekintetbe véve, hogy a fontos másodlagos végpontoknál nem figyeltek meg placebóval szembeni fölényt. A légúti fertőzések gyermekekben történő megelőzésének hatásosságának korlátozott számú bizonyítéka elsősorban egy retrospektív vizsgálaton alapszik. Nem végeztek robusztus vizsgálatot a gyermekek légúti fertőzéseinek megelőzése tárgyában; ugyanakkor egy retrospektív kohorszvizsgálat, és két kisebb randomizált klinikai vizsgálat nyújtott némi bizonyítékot a hatásosságról. Összesen 9 nemkívánatos gyógyszer mellékhatást rögzítettek az utóbbi 16 évben, ami az előfordulásnál jelentősen kisebb számban történő bejelentés jele lehet.

Az Ismigen a visszatérő légúti fertőzések megelőzésére, valamint néhány tagállamban az akut, szubakut, recidiváló vagy krónikus légúti fertőzések kezelésére javallt felnőtteknél, valamint egy tagállamban a legalább 3 éves gyermekeknél. Egy kisebb, kettős vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálat, valamint néhány, módszertani korlátokkal rendelkező támogató vizsgálat némi bizonyítékot szolgáltatott az Ismigen hatásosságát illetően a felső légúti fertőzések megelőzésében felnőtteknél. Egymásnak ellentmondó eredményeket nyertek az Ismigen-nek az alsó légúti fertőzések felnőttekben történő megelőzését kiértékelő két, kettős vak, placebo-kontrollos, randomizált, klinikai

vizsgálatból. Nem végeztek robusztus vizsgálatot gyermekeknél a légúti fertőzések megelőzésére vonatkozóan, ugyanakkor néhány kisebb, nyitott vizsgálatban pozitív eredményeket mutattak ki. Az Ismigen-nek a légúti fertőzések kezelésében kifejtett hatását értékelő vizsgálatot nem találtak. Az Ismigen biztonságossági profiljának felülvizsgálata megerősítette a komoly túlérzékenységi reakciók ismert kockázatát. A Guillain-Barré-szindróma két esetét rögzítették, amelyek ok-okozati összefüggései ismeretlenek maradnak az információhiány, és a várt elemzéssel szemben a megfelelő korosztályi rétegzés nélkül megfigyeltek következtében.

A Broncho-vaxom a recidiváló légúti fertőzések megelőzésére és kezelésére javallt felnőtteknél és gyermekeknél. Egy tagállamban gyermekeknél a javallat a recidiváló felső légúti bakteriális fertőzésre korlátozódik, míg öt másikban általánosan engedélyezett immunterápiaként is. Tagállamtól függően a gyermekgyógyászati javallat legalább 1 éves vagy 6 hónapos gyermekekre terjed ki, vagy korlátozás nélküli. Jóllehet a legtöbb kettős vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálat és támogató tanulmány a Broncho-Vaxom pozitív hatásáról számolt be, ezek, az észlelt módszertani korlátokat figyelembe véve, nem tekinthetők a felnőtteknél és gyermekeknél kifejtett hatásosság meggyőző bizonyítékának. A Broncho-Vaxom biztonságossági profiljának felülvizsgálata megerősítette a súlyos túlérzékenységi reakciók ismert kockázatát, különösen a két életveszélyes anafilaxiás reakció és egy 5 éves gyermeknél a toxikus epidermális nekrolízisről szóló jelentés, amelyeknél azt állapították meg, hogy ok-okozati összefüggés továbbra is bizonytalan.

A Rybomunil a recidiváló felső légúti fertőzések megelőzésére javallt, a kiszerezéstől függően 2 vagy 6 év feletti gyermekeknél, valamint a krónikus bronchitisben fellépő recidiváló fertőzések megelőzésére felnőtteknél. Ellentmondásos eredményeket figyeltek meg az összes kettős vak, placebo-kontrollos, randomizált klinikai vizsgálatban, amelyekhez módszertani korlátok társultak. Egy, a közelmúltban végzett, jól megtervezett, kettős vak, placebo-kontrollos, gyermekeken végzett randomizált klinikai vizsgálat nem bizonyította a Ribomunyl szignifikáns hatását egyetlen elsődleges végpont (azaz a felső légúti fertőzések száma), valamint a legtöbb másodlagos végpont esetén sem. Ismételt expozíciót követően egy végzetes kimenetelű, gyógyszer okozta allergiás lázat figyeltek meg.

A Polyvaccinum orrcseppek a recidiváló felső légúti fertőzések megelőzésére és kezelésére javalltak felnőtteknél és legalább 6 hónapos gyermekeknél, a szuszpenziós injekció pedig profilaktikusan, terápiásan, vagy kiegészítő kezelésként javallt hosszan tartó, krónikus és recidiváló légúti fertőzések esetén felnőtteknél és legalább 2 éves gyermekeknél. Polyvaccinum-ra vonatkozóan nem végeztek robusztus vizsgálatot, és a felnőttek körében nem találtak adatokat. Néhány, jelentős módszertani korlátokkal rendelkező vizsgálat kedvező eredményekről számolt be a szuszpenziós injekció és az orrcseppek esetében. A forgalomba hozatalt követő jelentések az egyik kiszerezésre vonatkozóan többnyire az injekció beadásának helyén fellépő reakciókról, a másikkra vonatkozóan pedig „influenzaszerű” tünetekről számoltak be. Komoly aluljelentés feltételezhető.

Összeségében a rendelkezésre álló adatok minősége alacsony, és nem szolgáltat robusztus bizonyítékot ezen termékek hatásosságára az engedélyezett javallataikban. Korlátozott számú adat némi bizonyítékot nyújt a légzőszervi fertőzések megelőzésében való hatásosságról, melynek mértéke a terméktől és a korcsoporttól függően eltérő. Az újabb, jól megtervezett, randomizált klinikai vizsgálatok (pl. AIACE, ACASP, CLEARI) nem mutatták ki az Ismigen hatásosságát COPD-ben szenvedő felnőtteknél, a Luivac-ét a főként felső légúti fertőzésben szenvedő felnőtteknél, és a Ribomunyl-ét a felső légúti fertőzésben szenvedő gyermekeknél, noha ezen vizsgálatok némelyikében a háttérfertőzések aránya nagyon alacsony volt, ami bonyolította az eredmények értelmezését. A tudományos tanácsadó csoport fertőzés elleni szerekről szóló szakértői csoport ülése azon a véleményen volt, hogy a gyógyászati termékek klinikai hatásainak extrapolálása a felső légutakról az alsó légutakra, és vice versa terjedő fertőzések megelőzésében tudományosan nem igazolt, mivel a felső és az alsó légúti fertőzések eltérő kórképeket képviselnek. Megemlítendő, hogy az Európai Tüdőgyógyász Társaság (European Respiratory Society) munkacsoportja, valamint a Klinikai

Mikrobiológia és Fertőző Betegségek Európai Társasága (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) nem ajánlja az orális baktérium lizátumokat a felnőttek alsó légúti fertőzéseinek kezelésére (Woodhead, 2011). A tudományos tanácsadó csoport fertőzés elleni szerekről szóló szakértői csoport ülése úgy ítélte meg, hogy az adatok ezen termék némi hatásosságát a profilaktikus kezelésben csak a felső légúti fertőzések vonatkozásában mutatják, mintegy másodlagos megelőzésként, a fokozott kockázatnak kitett populációk esetében. A CHMP megjegyezte, hogy míg a súlyos alsó légúti fertőzések egyértelműen megkülönböztethetők a felső légúti fertőzésektől (pl. asztma exacerbációja, tüdőgyulladás), számos felső légúti fertőzés a hörgők érintettségéhez vezethet. A CHMP azt is megállapította, hogy míg egyes tanulmányok arra utalnak, hogy a megfigyelt pozitív hatások főként a felső légúti fertőzésekre vonatkoznak, a vizsgálatok többségében nem lehetett különbséget tenni a felső valamint az alsó légúti fertőzések megelőzésével kapcsolatos hatások között. Ezért, a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehetett egyértelmű következtetést levonni a profilaktikus javallatra vonatkozó hatásosságról.

Nem azonosítottak új biztonságossági kockázatot, és az ezen termékekre vonatkozó biztonságossági profil összességében változatlan marad. Megjegyzendő, hogy súlyos túlérzékenységi reakciók fordulhatnak elő. A CHMP megjegyezte, hogy valószínű az aluljelentés.

A CHMP megállapította, hogy a baktérium lizátumok előny-kockázat profilja változatlan a profilaktikus kezelésben az engedélyezett recidiváló légúti fertőzések alcsoport vonatkozásában. Ugyanakkor, figyelembe véve a robusztus bizonyítékok hiányát, IV. fázisú, placebo-kontrollos, kettős vak, multicentrikus, elfogadott protokollok szerinti randomizált klinikai vizsgálatok elvégzésére kell kötelezni az ezen termékek forgalomba hozatali engedélyeinek jogosultjait az engedélyezett indikáció(k)ban való hatásosság és biztonságosság további jellemzése érdekében. Ezt a tudományos tanácsadó csoport fertőzés elleni szerekekkel kapcsolatos szakértői csoport ülése is támogatta. A forgalomba hozatali engedély jogosultjait arra ösztönzik, hogy kérjenek tudományos tanácsokat a megfelelő illetékes hatóságoktól ezen vizsgálatok megtervezéséhez.

A Respivax, Lantigen B, Ismigen és Polyvaccinum esetében nem találtak adatot a légúti fertőzések kezelése tekintetében, míg a Broncho-Vaxom esetében a rendelkezésre álló adatok nagyobb módszertani korlátokat mutatnak és a mintanagyság kicsi volt. Egyetértettek abban is, hogy a kezelési indikáció nem a gyógyító hatások jelzésére szolgál, hanem inkább arra, hogy a termékek alkalmazhatóak a légúti vagy további fertőzések komplikációinak megelőzésére. A tudományos tanácsadó csoport tekintetbe vette, hogy a felső és alsó légúti fertőzések megelőzésében tapasztalt klinikai hatások extrapolálása ezen fertőzések kezelésére, és ez vice versa, tudományosan nem igazolt, mellyel a CHMP egyetértett. Figyelembe véve ezen pontosításokat, valamint a klinikai hatást mutató adatok hiányát a kezelési beállításban, a CHMP álláspontja az volt, hogy a kezelési indikáció nem tükrözi megfelelően a termék tervezett alkalmazását, és a kezelési hatásra vonatkozó összes utalást törölni kell.

Bizonyos indikációk jelenleg előírják, hogy a termékeket kizárólag bakteriális fertőzés esetén szabad használni; ennek a követelésnek azonban nincs alapja, mivel a rendelkezésre álló vizsgálatokban nem végezték el a kórokozó diagnózisát. Továbbá, a tüdőgyulladás súlyosságát figyelembe véve, a CHMP úgy ítélte meg, hogy minden, a nem specifikált légúti fertőzés indikációval ellátott termék alkalmazási előírásához hozzá kell adni egy figyelmeztetést, miszerint nem javasolják a használatot tüdőgyulladás megelőzésére, tekintettel arra, hogy nincsenek olyan adatok, amelyek igazolják a hatásosságot az ilyen típusú fertőzések megelőzése tekintetében.

Miután felülvizsgálták az engedélyezett, legfeljebb 5 éves gyermekpopulációkban használatos összeállítások és gyógyszerformák megfelelőségét, a CHMP úgy ítélte meg, hogy a Respivax-ra, Buccalin-ra, Ismigen-re és a Polyvaccinum szuszpenziós injekcióra vonatkozóan elfogadhatósági vizsgálatot kell végezni az 5 év alatti gyermekek körében. Az EU össze tagállamának kísérlatában

egyértelműen meg kell jelölni a minimális korcsoportot, amely esetén a Luivac alkalmazható (4 éves kortól). Továbbá a Buccalin tableta, tekintettel annak méretére, nem alkalmazható 2 év alatti gyermekeknél; az indikációt ennek megfelelően felül kell vizsgálni.

Végül a CHMP megjegyezte, hogy a Polyvaccinum-tartalmú termékek fenolt tartalmaznak, ami egy kerülendő segédanyag. A forgalomba hozatali engedély jogosultjának 2022 első negyedévéig regisztrálnia kell a fenolt nem tartalmazó megváltoztatott termékeket.

Következtetésképpen, a CHMP változatlanul ítéli meg a légúti betegségekre profilaktikus kezelésként alkalmazott baktérium lizátum-alapú termékek előny-kockázat profilját az engedélyezett recidiváló légúti fertőzések alcsoportok tekintetében, feltéve, hogy azok hatásosságát és biztonságosságát ezen indikációban 2026. első negyedévéig bezárólag IV. fázisú, kettős vak, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálatok elvégzése révén tovább jellemzik, és feltéve, hogy a kísérőiratok egyeztetett módosításait végrehajtják.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- Az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) megvizsgálta a légzőszervi betegségekre alkalmazott baktérium lizátum-alapú gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A CHMP figyelembe vette a légzőszervi betegségekre alkalmazott baktérium lizátum-alapú gyógyszerekhez benyújtott összes adatot. Ezek között szerepeltek a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban és szóban benyújtott magyarázatok, harmadik fél által benyújtott információk, valamint a fertőző betegségekkel foglalkozó Tudományos Tanácsadó Csoport véleménye.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy összességében a rendelkezésre álló adatoknak komoly korlátaik vannak, és nem szolgáltatnak robusztus bizonyítékot ezen termékek hatásosságára az engedélyezett javallataikban. Korlátozott számú adat némi bizonyítékot nyújt a recidiváló légzőszervi fertőzések megelőzésében tapasztalt hatásosságról, melynek mértéke a terméktől és a korcsoporttól függően eltérő. Az ebben az indikációban való hatásosságról azonban nem lehet egyértelmű következtetést levonni.
- A CHMP figyelembe vette a bizonyítékok hiányát a kezelési beállításokban, és hogy a kezelés megfogalmazás nem tükrözi az erre az indikációra vonatkozó tervezett klinikai felhasználást. Ezért a CHMP úgy ítélte meg, hogy a kezelés indikáció nem megfelelő, és azt el kell távolítani.
- A CHMP figyelembe vette ezen termékeknek a tüdőgyulladás, a súlyos fertőzés megelőzésére való felhasználásának klinikai vizsgálatokból származó bizonyítékok hiányát is, és ezért azon a véleményen volt, hogy azok nem javasolhatóak.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy a felülvizsgált biztonsági adatok összhangban voltak a termékek ismert profiljával.
- Ezért a CHMP úgy ítélte meg, hogy a légzőrendszeri betegségeken alkalmazott, bakteriális lizátumokon-alapuló gyógyszerkészítmények előny-kockázat profilja változatlan marad a profilaktikus kezelésben, feltéve, hogy a termékek hatásosságát és biztonságosságát tovább jellemzik a megfelelő, IV. fázisú, kettős vak, multicentrikus, randomizált klinikai vizsgálat(ok) elvégzése révén.

A CHMP véleménye

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a légúti betegségek esetén alkalmazott, baktérium lizátum alapú gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

A CHMP ezért a légúti betegségek esetén alkalmazott baktérium lizátum alapú gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.