

II pielikums
Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Baktēriju lizātus saturošas zāles ir reģistrētas ar dažādām indikācijām, tostarp dažāda veida elpceļu infekciju profilaksei un/vai ārstēšanai. Itālijas valsts kompetentā iestāde (AIFA) uzskatīja, ka nesen veikto pētījumu rezultāti rada bažas par šo zāļu efektivitāti elpceļu infekciju gadījumā. Tāpēc un ņemot vērā zināmo ar šīm zālēm saistīto ļoti retu nopietnu imunoloģisku reakciju risku, AIFA uzskatīja, ka Eiropas Savienības interesēs būtu izvērtēt šo bažu ietekmi uz baktēriju lizātus saturošu zāļu klases ieguvuma un riska attiecību, lietojot zāles to apstiprinātajās indikācijās elpceļu infekciju gadījumā.

Tādēļ 2018. gada 8. jūnijā Itālijas valsts kompetentā iestāde (AIFA) ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu un pieprasīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP) izvērtēt minēto bažu ietekmi attiecībā uz baktēriju lizātus saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecību, lietojot zāles elpceļu slimību gadījumā, un sniegt atzinumu par attiecīgo reģistrācijas apliecību saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

Šīs procedūras darbības joma attiecas tikai uz elpceļu slimībām.

Zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Baktēriju lizātus saturošas zāles satur vairākus inaktivētu veselu baktēriju/baktēriju lizātu/baktēriju frakciju celmus, kuriem piemītot spēja stimulēt imūnsistēmu, lai tā atpazītu infekcijas un cīnītos pret tām. Pašlaik ES dalībvalstīs lietošanai elpceļu slimību gadījumā ir reģistrētas astoņas zāles, kas satur sešas dažādas baktēriju celmu lizātu kombinācijas. Šo zāļu nosaukumi dažādās dalībvalstīs atšķiras, un, lai gan šajā dokumentā tiek izmantots visizplatītākais nosaukums, tas attiecas arī uz visiem sinonīmiskajiem zāļu nosaukumiem. Baktēriju lizāti ES dalībvalstīs ir reģistrēti ar plašu indikāciju klāstu, ko kopumā var iedalīt tādās kategorijās kā augšējo elpceļu un apakšējo elpceļu infekciju profilakse un ārstēšana pieaugušajiem un bērniem.

Elpceļu infekcijas var iedalīt augšējo un apakšējo elpceļu infekcijās. Augšējo elpceļu infekcija (AuEI) ir nespēcifics termins, kas raksturo akūtas infekcijas, kuras skar degunu, deguna blakusdobumus, rīkli un balseni. Tipisks AuEI piemērs ir saaukstēšanās. AuEI bieži rodas gan bērniem, gan pieaugušajiem un ir būtisks vieglas saslimstības cēlonis. Apakšējo elpceļu infekcijas (ApEI) ir plašs termins, kas raksturo slimību grupu, kurā ietilpst akūts bronhīts, pneimoniya (plaušu karsonis) un hronisku plaušu slimību saasinājumi.

Analizējot zinātniskos datus par elpceļu infekciju profilaksei un ārstēšanai lietotiem baktēriju lizātiem, neizdevās noskaidrot šo zāļu darbības mehānismu. Dažādiem cilvēku medicīnā pieejamajiem baktēriju lizātiem atšķiras sastāvs, ražošana, formula, lietojamā deva, lietošanas grafiks un lietošanas veids. Joprojām nav zināms, vai šo atšķirību dēļ atšķiras arī zāļu klīniskā iedarbība; šo secinājumu atbalstīja arī zinātniskā konsultatīvā grupa ekspertu grupas sanāksmē par pretinfekciju līdzekļiem (SAG AI).

Luivac ir indicētas atkārtotu elpceļu infekciju (AEI) profilaksei pieaugušajiem un bērniem no 4 gadu vecuma. Vienā dalībvalstī pediātriskā indikācija ietver tikai atkārtotas augšējo elpceļu infekcijas (AAuEI). Trijos dubultaklos, randomizētos pētījumos ar bērniem un pieaugušajiem tika pierādīts, ka Luivac ir nozīmīgi pārākas par placebo attiecībā uz nevalidētu smaguma pakāpes rādītāju, ko izmantoja kā primāro mērķa parametru, tāpēc nav iespējams izdarīt secinājumus par rezultātu klīnisko nozīmīgumu. Ceturtā dubultaklā, ar placebo kontrolētā, randomizētā pētījumā, kuru veica tikai ar pieaugušajiem, bija ļoti zems fona infekciju līmenis, un tika pierādīts pārākums pār placebo. Tiek norādīts, ka pārskata raksta par imūnmodulatoru lietošanu elpceļu infekciju novēršanai bērniem autori (Cardinale, 2015) secināja, ka nav pieejami pietiekami pierādījumi par Luivac efektivitāti bērniem. Pieejamajos pētījumos, šķiet, nebija iekļauts neviens pacients ar HOPS vai hronisku bronhītu. Drošuma informācija no klīniskajiem pētījumiem un farmakovigilances datiem atbilst zināmajam drošuma profilam, kas aprakstīts zāļu informācijā; ziņots par retiem paaugstinātas jutības/alerģisku reakciju gadījumiem.

Respivax ir indicētas hronisku un atkārtotu elpceļu infekciju profilaksei un ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 3 gadu vecuma. Nav neviena pārliecinoša pētījuma par Respivax. Par labvēlīgo iedarbību ziņots nelielā ar placebo kontrolētā pētījumā un 8 nekontrolētos novērošanas pētījumos, un tiem visiem ir nopietnas metodoloģiskas problēmas. Saistībā ar Respivax ziņots par kopumā vienu nevēlamo blakusparādību, neizvērtējot tās cēloni, un tas rada pamatotas aizdomas par nopietnu neziņošanu.

Lantigen B ir indicētas AAuEI vai bakteriālu AuEI profilaksei un ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem, kā arī AEI profilaksei pieaugušajiem un AuEI profilaksei bērniem vai AEI novēršanai pieaugušajiem un bērniem no 3 gadu vecuma. Lantigen B labvēlīgā iedarbība elpceļu infekciju profilaksē tika novērota pieaugušajiem un bērniem vairākos senos pētījumos, kuriem bija metodoloģiski ierobežojumi. Jaunākos pārliecinošāka plānojuma pētījumos tiek ziņoti pretrunīgi rezultāti, jo vienā pētījumā neizdevās pierādīt statistiski nozīmīgu pārkumu pār placebo pieaugušajiem un bērniem, savukārt statistiski nozīmīgie rezultāti no cita pētījuma, kas veikts tikai ar pieaugušajiem, ir jāinterpretē piesardzīgi, jo tam ir pamanītas metodoloģijas nepilnības (Braid, 2014). Arī metaanalīzei, kurā ziņots par labvēlīgo iedarbību, bija vairāki ierobežojumi, un reģistrācijas apliecības īpašnieks (RAĪ) plāno to pārstrādāt. Netika konstatēts neviens pētījums, kurā būtu vērtēta Lantigen B iedarbība elpceļu infekciju ārstēšanā. Pēdējo 12 gadu laikā ir apkopotas vien dažas nevēlamās blakusparādības, un tas var liecināt par nopietnu neziņošanu.

Buccalin ir indicētas AEI profilaksei pieaugušajiem un bakteriālu AAuEI profilaksei bērniem, kuri vecāki par 6 mēnešiem, vai bakteriālu elpceļu infekciju profilaksei bez vecuma ierobežojuma. Nesen veiktā randomizētā pētījumā gūti ierobežoti pierādījumi par dažiem pozitīvas iedarbības aspektiem elpceļu infekciju profilaksē pieaugušajiem (statistiski nozīmīgi mazāks elpceļu infekcijas dienu skaits), taču šo rezultātu klīniskais nozīmīgums ir apšaubāms, jo svarīgos sekundārajos mērķa parametrus netika novērots pārkums pār placebo. Ierobežotie pierādījumi par efektivitāti elpceļu infekciju profilaksē bērniem galvenokārt ir gūti retrospektīvā pētījumā. Nav veikts neviens pārliecinošs pētījums par elpceļu infekciju profilaksi bērniem, bet retrospektīvā kohortas pētījumā un divos nelielos randomizētos pētījumos ir gūti daži ierobežoti efektivitātes pierādījumi. Pēdējo 16 gadu laikā ir reģistrētas kopumā 9 nevēlamās blakusparādības, un tas var liecināt par nopietnu neziņošanu.

Ismigen ir indicētas AEI profilaksei pieaugušajiem, un dažās dalībvalstīs tās ir indicētas akūtu, subakūtu atkārtotu vai hronisku elpceļu infekciju ārstēšanai, vienā dalībvalstī arī bērniem no 3 gadu vecuma. Nelielā dubultklā, ar placebo kontrolētā, randomizētā pētījumā un nedaudzos palīgētījumos, kuriem bija metodoloģiski ierobežojumi, ir gūti daži pierādījumi Ismigen efektivitātei AuEI profilaksē pieaugušajiem. Divos dubultaklos, ar placebo kontrolētos, randomizētos pētījumos, kuros vērtēja Ismigen lietošanu ApEI profilaksei pieaugušajiem, tika iegūti pretrunīgi rezultāti. Nav veikts neviens pārliecinošs pētījums par elpceļu infekciju profilaksi bērniem, taču dažos nelielos atklātā tipa pētījumos tika uzrādīti pozitīvi rezultāti. Netika konstatēts neviens pētījums, kurā būtu vērtēta Ismigen iedarbība elpceļu infekciju ārstēšanā. Izvērtējot Ismigen drošuma profilu, tika apstiprināts jau zināmais nopietnu paaugstinātas jutības reakciju risks. Ir reģistrēti divi Gijēna-Barē sindroma gadījumi, kuru iemesls joprojām nav zināms, jo trūkst informācijas un nebija veikta novērotā un paredzētā efekta salīdzinājuma analīze ar atbilstošu sadalījumu pēc vecuma.

Broncho-vaxom ir indicētas AEI novēršanai un ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem. Vienā dalībvalstī indikācija bērniem ietver tikai bakteriālas AAuEI, bet piecās citās dalībvalstīs šīs zāles ir reģistrētas arī kā vispārējs imūnterapijas līdzeklis. Atkarībā no dalībvalsts šīs zāles lietošanai pediatrikajā populācijā ir indicētas bērniem vecumā no 1 gada, 6 mēnešiem vai bez ierobežojuma. Lai gan lielākajā daļā dubultaklo, ar placebo kontrolēto, randomizēto pētījumu un palīgētījumu ziņots par Broncho-vaxom pozitīvo iedarbību, netiek uzskatīts, ka šie pētījumi sniedz pārliecinošus pierādījumus par efektivitāti pieaugušajiem vai bērniem, jo ir konstatēti metodoloģiskie ierobežojumi. Izvērtējot Broncho-vaxom drošuma profilu, tika apstiprināts jau zināmais nopietnu paaugstinātas jutības reakciju risks, jo īpaši

divi dzīvībai bīstamu anafilaktisku reakciju gadījumi un viens ziņojums par joprojām neskaidras izcelsmes toksisku epidermas nekrolīzi 5 gadus vecam bērnam.

Ribomunyl ir indicētas AAuEI profilaksei bērniem vecumā no 2 vai 6 gadiem atkarībā no zāļu formas un atkārtotu superinfekciju profilaksei hroniska bronhīta gadījumā pieaugušajiem. Visos dubultaklajos, ar placebo kontrolētajos, randomizētajos pētījumos tika novēroti pretrunīgi rezultāti, kas tika saistīti ar metodoloģiskiem ierobežojumiem. Nesenā laba plānojuma dubultaklā, ar placebo kontrolētā, randomizētā pētījumā ar bērniem neizdevās pierādīt nekādu nozīmīgu Ribomunyl iedarbību primārajā mērķa parametrā (AuEI skaits) un vairumā sekundāro mērķa parametru. Ziņots par letāla zāļu ierosināta alerģiska drudža gadījumu pēc atkārtotas lietošanas.

Polyvaccinum deguna pilienu ir indicēti AAuEI profilaksei un ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem no 6 mēnešu vecuma, un suspensija injekcijām ir indicēta profilaktiskai un terapeitiskai lietošanai vai kā papildterapijas līdzeklis ilgstošu, hronisku un atkārtotu elpceļu infekciju gadījumā pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma. Ar Polyvaccinum nav veikts neviens pārliecinošs pētījums, un nav atrasti nekādi dati par pieaugušajiem. Dažos pētījumos ar būtiskiem metodoloģiskiem ierobežojumiem ziņots par labvēlīgiem rezultātiem, lietojot suspensiju injekcijām un deguna pilienus. Pēcreģistrācijas perioda ziņojumos galvenokārt minētas reakcijas injekcijas vietā vienai no zāļu formām un "gripai līdzīgas" pazīmes un simptomi – otrai formai. Ir aizdomas par nopietnu neziņošanu.

Kopumā pieejamajiem datiem ir slikta kvalitāte, un tie nesniedz pārliecinošus pierādījumus par šo zāļu efektivitāti to apstiprinātajās indikācijās. Ierobežoti dati sniedz dažus pierādījumus par efektivitāti elpceļu infekciju profilaksē, un tās apmērs atšķiras atkarībā no zālēm un vecuma grupām. Vēl jaunākos laba plānojuma randomizētos pētījumos (piemēram, AIACE, ACASP, CLEARI) neizdevās pierādīt Ismigen efektivitāti pieaugušajiem ar HOPS, Luivac efektivitāti pieaugušajiem galvenokārt ar AuEI un Ribomunyl efektivitāti bērniem ar AuEI, taču dažos no šiem pētījumiem fona infekcijas līmenis bija ļoti zems, un tas sarežģī rezultātu interpretēšanu. SAG AI uzskatīja, ka ekstrapolēt zāļu klīnisko iedarbību no AuEI profilakses uz ApEI profilaksi un otrādi nav zinātniski pamatoti, jo apakšējos un augšējos elpošanas ceļus skar dažādas slimības. Jāņem vērā, ka Eiropas Respiratorās biedrības un Eiropas Klīniskās mikrobioloģijas un infekciju slimību biedrības darba grupa nerekomendē izmantot iekšķīgi lietojamus baktēriju lizātus ApEI kontrolei pieaugušajiem (Woodhead, 2011). SAG AI uzskatīja, ka dati liecina, ka šīm zālēm piemīt noteikta efektivitāte tikai profilaksē pret AuEI, kā arī sekundārajā profilaksē paaugstināta riska populācijās. CHMP norādīja, ka nopietnu ApEI var skaidri atšķirt no AuEI (piemēram, astmas saasinājumu, pneimoniju), taču vairāku AuEI norisē var būt iesaistīti bronhi. Tāpat CHMP minēja, ka, lai gan daži pētījumi liecina, ka novērotā pozitīvā ietekme galvenokārt ir saistīta ar AuEI, vairumā pētījumu nebija iespējams atšķirt ietekmi uz AuEI profilaksi un ApEI profilaksi. Tāpēc, balstoties uz pieejamajiem datiem, nevar izdarīt galīgos secinājumus par efektivitāti profilaktiskajā indikācijā.

Jauni drošuma riski netika atklāti, un šo zāļu drošuma profils kopumā paliek nemainīgs. Tiek minēts, ka var rasties nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas. CHMP norādīja uz iespējamo nepietiekamas ziņošanas līmeni.

CHMP uzskatīja, ka baktēriju lizātu ieguvuma un riska attiecība profilaktiskā lietošanā paliek nemainīga, ja tiek ievērotas to indikācijās apstiprinātās atkārtotu elpceļu infekciju apakškopas. Taču, tā kā trūkst pārliecinošu pierādījumu, šo zāļu reģistrācijas apliecību īpašniekiem jāliek veikt IV fāzes ar placebo kontrolētus, dubultaklus vairākcietņu randomizētos pētījumus ar saskaņotiem protokoliem, lai plašāk raksturotu zāļu efektivitāti un drošumu to attiecīgajā(-s) apstiprinātajā(-s) indikācijā(-s). Arī SAG AI to atbalstīja. RAĪ tiek aicināti vērsties attiecīgajās kompetentajās iestādēs, lai saņemtu zinātniskās konsultācijas par šādu pētījumu plānojumu.

Nav atrasti nekādi dati par Respivax, Lantigen B, Ismigen un Polyvaccinum lietošanu elpceļu infekciju ārstēšanā, bet pieejamajiem datiem par Broncho-Vaxom ir būtiski metodoloģiskie ierobežojumi, un tie

attiecas uz nelielu parauga kopu. Tika arī atzīts, ka ārstēšanas indikācija nav paredzēta, lai norādītu ārstējošu iedarbību, bet gan to, ka zāles var lietot, lai novērstu elpceļu infekciju komplikācijas vai papildu infekcijas. SAG arī uzskatīja, ka ekstrapolēt augšējo un apakšējo elpceļu infekciju klīnisko profilaktisko ietekmi uz šo infekciju ārstēšanu un otrādi nav zinātniski pamatoti, un CHMP tam piekrita. Ņemot vērā šos skaidrojumus un to, ka trūkst datu, kas pierādītu klīnisko ietekmi ārstēšanā, CHMP uzskatīja, ka ārstēšanas indikācija nenodrošina pareizu zāļu paredzētās lietošanas atspoguļojumu, tāpēc jebkāda norāde uz ārstējošu iedarbību ir jādzēš.

Dažās indikācijās pašlaik ir norādīts, ka šīs zālēs jālieto tikai bakteriālu infekciju gadījumā, taču šim apgalvojumam nav pamatojuma, jo pieejamajos pētījumos nav veikta patogēnu diagnosticēšana. Turklāt, Ņemot vērā pneimonijas nopietnību, CHMP uzskatīja, ka visām zālēm, kas indicētas lietošanai neprecizētu elpceļu infekciju gadījumā, zāļu aprakstā jāpievieno brīdinājums ar ieteikumu nelietot tās pneimonijas novēršanai, jo nav datu, kas pierādītu profilaktisko efektivitāti pret šāda veida infekciju.

Izvērtējot sastāva un zāļu formu piemērotību lietošanai apstiprinātajās pediatrikajās populācijās bērniem līdz 5 gadu vecumam, CHMP uzskatīja, ka Respivax, Buccalin, Ismigen un Polyvaccinum suspensiju injekcijām jāveic pieņemamības pētījumi ar bērniem, kas jaunāki par 5 gadiem. Luivac zāļu informācijā visās ES dalībvalstīs ir skaidri jānorāda zemākais vecums, no kura šīs zāles var lietot (no 4 gadu vecuma). Ņemot vērā Buccalin tablešu lielumu, šīs zāles nedrīkst lietot bērniem, kas jaunāki par 2 gadiem, tāpēc indikācija ir attiecīgi jāmaina.

CHMP arī norādīja, ka Polyvaccinum preparāti satur fenolu – palīgvielu, no kuras jāizvairās. RAĪ reģistrēs mainīta sastāva zāles bez fenola līdz 2022. gada 1. ceturksnim.

Rezumējot, CHMP uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība baktēriju lizātus saturošām zālēm, ko lieto elpceļu slimību profilaksē, paliek nemainīga, ievērojot apstiprinātās atkārtotu elpceļu infekciju apakškopas, ja līdz 2026. gada 1. ceturksnim tiek iesniegts plašāks šo zāļu efektivitātes un drošuma raksturojums, kas noskaidrots, veicot IV fāzes dubultaklus vairākcentru randomizētos pētījumus šajā indikācijā, un ja tiek ieviestas saskaņotās izmaiņas zāļu informācijā.

CHMP atzinuma pamatojums

Tā kā:

- Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) ņēma vērā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu veikto procedūru par baktēriju lizātus saturošām zālēm lietošanai elpceļu slimību gadījumā.
- CHMP izskatīja visu iesniegto datu kopumu par baktēriju lizātus saturošām zālēm lietošanai elpceļu slimību gadījumā. Tas ietvēra reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtās rakstiskās atbildes un mutiskos paskaidrojumus, trešās puses iesniegto informāciju, kā arī viedokļus, ko pauda zinātniskā konsultatīvā grupa pretinfekciju līdzekļu jautājumos.
- CHMP uzskatīja, ka kopumā pieejamajiem datiem ir nopietni ierobežojumi un tie nesniedz pārliecinošus pierādījumus par zāļu efektivitāti to apstiprinātajās indikācijās. Ierobežotie dati sniedz dažus pierādījumus par efektivitāti atkārtotu elpceļu infekciju profilaksē, un tā atšķiras atkarībā no zālēm un vecuma grupām. Taču nevar izdarīt galīgos secinājumus par efektivitāti šajā indikācijā.
- CHMP ņēma vērā to, ka trūkst pierādījumu par zāļu lietošanu ārstēšanā un ārstēšanas formulējums neatspoguļo paredzēto klīnisko lietošanu šajā indikācijā. Tāpēc CHMP uzskatīja, ka ārstēšana kā indikācija nav piemērota un ir jādzēš.

- Tāpat CHMP ņēma vērā to, ka trūkst klīniskajos pētījumos gūtu pierādījumu par šo zāļu lietošanu pneimonijas profilaksē; tā ir smaga infekcija, tāpēc komitejas ieskatā šādu lietošanas veidu nevajadzētu ieteikt.
- CHMP uzskatīja, ka pārskatītie drošuma dati atbilst jau zināmajam zāļu profilam.
- Tāpēc CHMP uzskatīja, ka ieguvuma un riska līdzsvars baktēriju lizātus saturošajām zālēm, ko lieto elpceļu infekciju profilaksē, paliek nemainīgs, ja tiek sīkāk noskaidrots zāļu efektivitātes un drošuma raksturojums, veicot atbilstošus IV fāzes dubultaklus vairākcentru randomizētos pētījumus.

CHMP atzinums

Ņemot vērā iepriekšminēto, CHMP uzskata, ka baktēriju lizātus saturošām zālēm, ko lieto elpceļu slimību profilaksei, ieguvuma un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek veikti aprakstītie grozījumi zāļu informācijā.

Tāpēc CHMP iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas baktēriju lizātus saturošām zālēm, ko lieto elpceļu slimību gadījumā.