

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Geneesmiddelen op basis van bacteriële lysaten zijn goedgekeurd voor diverse indicaties, waaronder de preventie en/of behandeling van verschillende soorten luchtweginfecties. De Italiaanse nationale bevoegde instantie (AIFA) was van mening dat de werkzaamheid van deze middelen bij luchtweginfecties op basis van resultaten van recente onderzoeken in twijfel kan worden getrokken. Om deze reden, en rekening houdend met het bekende zeer zeldzame risico op ernstige immunologische reacties in verband met het gebruik van deze middelen, was AIFA van mening dat het in het belang van de Unie is om het effect van deze bedenkingen op de baten-risicoverhouding van de klasse van geneesmiddelen op basis van bacteriële lysaten voor de goedgekeurde indicaties voor luchtweginfecties te beoordelen.

De Italiaanse nationale bevoegde instantie (AIFA) zette daarom op 8 juni 2018 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en vroeg het CHMP het effect van de bovenstaande bedenkingen op de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die bacteriële lysaten bevatten voor gebruik bij aandoeningen van de luchtwegen te beoordelen en een advies uit te brengen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het toepassingsgebied van deze procedure is beperkt tot aandoeningen van de luchtwegen.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling

Geneesmiddelen op basis van bacteriële lysaten bevatten verschillende stammen van geïnactiveerde hele bacteriën/bacteriële lysaten/bacteriële fracties waarvan geclaimd wordt dat deze het immuunsysteem stimuleren om infecties te herkennen en te bestrijden. Momenteel is in de EU-lidstaten voor acht geneesmiddelen die zes verschillende combinaties van lysaten van bacteriële stammen bevatten, een handelsvergunning verleend voor gebruik bij aandoeningen van de luchtwegen. De middelen hebben in de lidstaten verschillende namen en de in dit document gebruikte meest gangbare naam moet worden geacht van toepassing te zijn op alle verwante namen. Bacteriële lysaten worden in de EU-lidstaten goedgekeurd in het kader van een breed spectrum van indicaties die over het algemeen kunnen worden ingedeeld als profylaxe en behandeling van URTI's en LRTI's bij volwassenen en kinderen.

Bij infecties van de luchtwegen kan onderscheid worden gemaakt tussen infecties van de bovenste luchtwegen en infecties van de onderste luchtwegen. Infectie van de bovenste luchtwegen (URTI) is een niet-specifieke term die wordt gebruikt om acute infecties van de neus, neusbijholten, keelholte en het strottenhoofd aan te duiden. De prototypische URTI is de gewone verkoudheid. URTI komt vaak voor, zowel bij kinderen als bij volwassenen, en is een belangrijke oorzaak van lichte morbiditeit. Infectie van de onderste luchtwegen (LRTI) is een brede beschrijving van een groep ziekte-entiteiten, die acute bronchitis, longontsteking en exacerbaties van chronische longziekte omvat.

De analyse van de wetenschappelijke gegevens over bacteriële lysaten die worden gebruikt voor de profylaxe en behandeling van RTI was niet voldoende om het werkingsmechanisme van deze middelen te verduidelijken. De samenstelling, de productie, de formulering, de toegediende dosis, het toedieningsschema en de toedieningsweg van verschillende bacteriële lysaten die voor de behandeling van mensen verkrijgbaar zijn, zijn heterogeen. Het blijft onbekend of deze verschillen zich laten vertalen in verschillende klinische effecten van de geneesmiddelen; deze conclusie werd ook ondersteund door de bijeenkomst van de groep van deskundigen van de wetenschappelijke adviesgroep voor anti-infectieuze middelen (SAG AI).

Luivac is geïndiceerd voor de profylaxe van terugkerende infecties van de luchtwegen (RRTI) bij volwassenen en kinderen vanaf vier jaar oud. In één lidstaat is de pediatrie indicatie beperkt tot terugkerende URTI (RURTI). Uit drie dubbelblinde RCT's die bij kinderen en volwassenen werden

uitgevoerd, bleek de statistisch significante superioriteit van Luivac ten opzichte van placebo met betrekking tot een niet-gevalideerde ernstscore die als primair eindpunt werd gebruikt, waardoor geen conclusies over de klinische relevantie van de resultaten kunnen worden getrokken. Bij een vierde dubbelblinde placebogecontroleerde RCT die alleen bij volwassenen werd uitgevoerd, was het aantal achtergrondinfecties zeer laag en werd de superioriteit ten opzichte van placebo aangetoond. Er wordt opgemerkt dat de auteurs van een overzichtartikel over immunomodulatoren voor de preventie van RTI bij kinderen (Cardinale, 2015) concludeerden dat er onvoldoende bewijs beschikbaar was voor de werkzaamheid van Luivac voor de pediatrische indicatie. In de beschikbare onderzoeken lijkt geen enkele patiënt met COPD of chronische bronchitis te zijn opgenomen. De veiligheidsinformatie uit zowel klinische proeven als geneesmiddelenbewakingsgegevens stemde overeen met het bekende veiligheidsprofiel, zoals beschreven in de productinformatie; er zijn zeldzame overgevoeligheds-/allergische reacties gemeld.

Respivax is geïndiceerd voor de profylaxe en behandeling van chronische en terugkerende RTI bij volwassenen en kinderen vanaf drie jaar oud. Er werd geen robuust onderzoek uitgevoerd voor Respivax. Er werden gunstige effecten gemeld in een klein placebogecontroleerd onderzoek en acht ongecontroleerde observatiestudies, waarbij in alle gevallen sprake was van ernstige methodologische problemen. Voor Respivax werd in totaal één bijwerking gemeld zonder beoordeling van de causaliteit, wat duidelijk wijst op een ernstige onderrapportage.

Lantigen B is geïndiceerd voor de profylaxe en behandeling van RRTI of bacteriële URTI bij volwassenen en kinderen, voor de profylaxe van RRTI bij volwassenen en URTI bij kinderen of voor de preventie van RRTI bij volwassenen en kinderen vanaf drie jaar oud. In een aantal oude onderzoeken, met methodologische beperkingen, werden bij de profylaxe van RTI bij volwassenen en kinderen gunstige effecten van Lantigen B waargenomen. In recentere onderzoeken met een robuustere opzet worden tegenstrijdige resultaten gemeld; in het ene onderzoek bij volwassenen en bij kinderen werd geen statistisch significant effect ten opzichte van placebo aangetoond, terwijl de statistisch significante resultaten van het andere onderzoek, dat alleen bij volwassenen werd uitgevoerd, met het oog op de geconstateerde methodologische tekortkomingen met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd (Braido, 2014). Een meta-analyse waarbij een positief effect werd gemeld, kende ook een aantal beperkingen en de houder van een vergunning voor het in de handel brengen is van plan deze te herzien. Er werd geen onderzoek gevonden waarin het effect van Lantigen B voor de behandeling van RTI's werd beoordeeld. Er zijn in de afgelopen twaalf jaar slechts enkele bijwerkingen verzameld die kunnen wijzen op ernstige onderrapportage.

Buccalin is geïndiceerd voor de profylaxe van RRTI bij volwassenen en van bacteriële RRTI bij kinderen ouder dan zes maanden of voor de profylaxe van bacteriële RTI zonder leeftijdsbeperkingen. Een recente RCT heeft beperkt bewijs opgeleverd voor enkele positieve effecten bij de profylaxe van RTI's bij volwassenen (statistisch significante daling van het aantal dagen met RTI); de klinische relevantie van deze resultaten is twijfelachtig aangezien er geen superioriteit ten opzichte van placebo werd waargenomen voor belangrijke secundaire eindpunten. Het beperkte bewijs voor de werkzaamheid bij de profylaxe van RTI's bij kinderen is voornamelijk gebaseerd op een retrospectief onderzoek. Er werd geen robuust onderzoek uitgevoerd voor de profylaxe van RTI's bij kinderen; een retrospectief cohortonderzoek en twee kleine RCT's bieden echter beperkt bewijs voor de werkzaamheid. In totaal werden in de afgelopen zestien jaar negen bijwerkingen geregistreerd die kunnen wijzen op ernstige onderrapportage.

Ismigen is geïndiceerd voor de profylaxe van RRTI bij volwassenen en in sommige lidstaten voor de behandeling van acute, subacute terugkerende of chronische RTI alsook in één lidstaat bij kinderen vanaf drie jaar oud. Een kleine dubbelblinde placebogecontroleerde RCT en enkele ondersteunende onderzoeken met methodologische beperkingen bieden enig bewijs voor de werkzaamheid van Ismigen bij de profylaxe van URTI's bij volwassenen. Twee dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's waarin

Ismigen werd beoordeeld voor de profylaxe van LRTI bij volwassenen leverden tegenstrijdige resultaten op. Er werd geen robuust onderzoek uitgevoerd voor de profylaxe van RTI's bij kinderen, maar er kwamen wel positieve resultaten naar voren uit enkele kleine open onderzoeken. Er werd geen onderzoek gevonden waarin het effect van Ismigen voor de behandeling van RTI's werd beoordeeld. Bij de beoordeling van het veiligheidsprofiel van Ismigen werd het bekende risico op ernstige overgevoeligheidsreacties bevestigd. Er werden twee gevallen van het guillain-barresyndroom geregistreerd waarbij de causaliteit onbekend blijft vanwege het gebrek aan informatie en waarbij een degelijke naar leeftijd gestratificeerde 'waargenomen versus verwacht'-analyse ontbreekt.

Broncho-Vaxom is geïndiceerd voor de preventie en behandeling van RRTI bij volwassenen en kinderen. In één lidstaat is de indicatie bij kinderen beperkt tot bacteriële RURTI, terwijl het middel in vijf andere lidstaten ook algemeen goedgekeurd is als immunotherapie. Afhankelijk van de lidstaat omvat de pediatrie indicatie kinderen vanaf één jaar of vanaf zes maanden of is er geen leeftijdsbeperking. Hoewel in de meeste dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's en ondersteunende onderzoeken positieve effecten van Broncho-Vaxom werden gemeld, worden deze niet geacht robuust bewijs voor de werkzaamheid bij volwassenen of kinderen op te leveren, gezien de geconstateerde methodologische beperkingen. De beoordeling van het veiligheidsprofiel van Broncho-Vaxom bevestigde het bekende risico op ernstige overgevoeligheidsreacties; er werden met name twee levensbedreigende gevallen van anafylactische reacties en één melding van toxische epidermale necrolyse bij een kind van vijf jaar oud gemeld waarvoor de causaliteit onzeker blijft.

Ribomunyl is geïndiceerd voor de profylaxe van RURTI bij kinderen vanaf twee of zes jaar oud, afhankelijk van de presentatie, en van terugkerende surinfecties bij chronische bronchitis bij volwassenen. In alle dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT's werden tegenstrijdige resultaten waargenomen die met methodologische beperkingen in verband stonden. In een recente goed opgezette, dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT bij kinderen werd geen significant effect van Ribomunyl in het primaire eindpunt (d.w.z. het aantal URTI's) en de meeste secundaire eindpunten aangetoond. Er werd een fataal geval van allergische geneesmiddelgeïnduceerde koorts waargenomen na nieuwe blootstelling.

Polyvaccinum-neusdruppels zijn geïndiceerd voor de profylaxe en behandeling van RURTI bij volwassenen en kinderen vanaf zes maanden oud en de suspensie voor injectie is geïndiceerd voor de profylaxe en de therapeutische of adjuvante behandeling van langdurige, chronische en terugkerende RTI bij volwassenen en kinderen vanaf twee jaar oud. Voor Polyvaccinum werd geen robuust onderzoek uitgevoerd en werden geen gegevens met betrekking tot volwassenen gevonden. In enkele onderzoeken met significante methodologische beperkingen werden gunstige resultaten gemeld voor de suspensie voor injectie en de neusdruppels. Meldingen na het in de handel brengen hadden voor de ene presentatie voornamelijk betrekking op reacties op de injectieplaats en voor de andere op griepachtige tekenen en symptomen. Er wordt ernstige onderrapportage vermoed.

Over het geheel genomen zijn de beschikbare gegevens van slechte kwaliteit en leveren zij geen robuust bewijs voor de werkzaamheid van deze middelen bij de goedgekeurde indicaties. Beperkte gegevens bieden enig bewijs voor een verschillende mate van werkzaamheid bij de profylaxe van luchtweginfecties, afhankelijk van de middelen en de leeftijdsgroepen. In recentere goed opgezette RCT's (bijv. AIACE, ACASP, CLEARI) werd de werkzaamheid van Ismigen bij volwassenen met COPD, Luivac bij volwassenen, voornamelijk met URTI, en Ribomunyl bij kinderen met URTI, niet aangetoond, hoewel in enkele van deze onderzoeken het aantal achtergrondinfecties zeer laag was, wat de interpretatie van de resultaten bemoeilijkt. De SAG AI was van mening dat extrapolatie van de klinische effecten van de geneesmiddelen bij de profylaxe van URTI naar LRTI en omgekeerd niet wetenschappelijk gerechtvaardigd is omdat URTI en LRTI verschillende ziekte-entiteiten vertegenwoordigen. Hierbij moet worden opgemerkt dat de taskforce van de European Respiratory Society en de European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases orale bacteriële

lysaten niet aanbeveelt voor de behandeling van LRTI bij volwassenen (Woodhead, 2011). De SAG AI was van mening dat de gegevens in de profylactische setting alleen met betrekking tot URTI's wijzen op enige werkzaamheid van deze middelen, als secundaire preventie, voor populaties met een verhoogd risico. Het CHMP merkte op dat diverse URTI's tot betrokkenheid van de bronchiën kunnen leiden, hoewel ernstige LRTI duidelijk kan worden onderscheiden van URTI (bijv. exacerbatie van astma, longontsteking). Het CHMP merkte ook op dat bij de meeste onderzoeken geen onderscheid kon worden gemaakt tussen de effecten in verband met de profylaxe van URTI's en die met betrekking tot de profylaxe van LRTI's, hoewel enkele studies erop wijzen dat de waargenomen positieve effecten voornamelijk betrekking hadden op URTI's. Op basis van de beschikbare gegevens kon derhalve geen definitieve conclusie worden getrokken over de werkzaamheid voor de profylactische indicatie.

Er werd geen nieuw veiligheidsrisico vastgesteld en het veiligheidsprofiel voor deze producten blijft over het geheel genomen ongewijzigd. Er wordt opgemerkt dat er ernstige overgevoeligheidsreacties kunnen optreden. Het CHMP merkte op dat onderrapportage waarschijnlijk is.

Het CHMP was van mening dat de baten-risicoverhouding van de bacteriële lysaten in de profylactische setting met betrekking tot de goedgekeurde subsets van terugkerende RTI's ongewijzigd is. Gezien het gebrek aan robuust bewijs moeten de vergunninghouders van deze middelen echter worden verplicht om overeenkomstig overeengekomen protocollen placebogecontroleerde, dubbelblinde, multicentrische, fase IV-RCT's uit te voeren om de werkzaamheid en veiligheid voor de goedgekeurde indicatie(s) verder te karakteriseren. Dit werd ook ondersteund door de SAG AI. De vergunninghouders worden aangemoedigd om voor het opzetten van deze onderzoeken wetenschappelijk advies in te winnen bij de betrokken bevoegde instanties.

Voor Respivax, Lantigen B, Ismigen en Polyvaccinum werden geen gegevens gevonden over de behandeling van RTI's, terwijl de beschikbare gegevens voor Broncho-Vaxom belangrijke methodologische beperkingen kenden en betrekking hadden op een kleine onderzoekspopulatie. Men was het er ook over eens dat de behandelingsindicatie niet bedoeld was om te wijzen op een curatief effect maar eerder om de middelen te kunnen gebruiken voor de preventie van complicaties van RTI's of verdere infecties. De SAG was ook van mening dat extrapolatie van de klinische effecten bij de profylaxe van URTI en LRTI naar de behandeling van deze infecties, en omgekeerd, niet wetenschappelijk gerechtvaardigd was, waar het CHMP het mee eens was. Gezien deze verduidelijkingen en de afwezigheid van gegevens waaruit een klinisch effect in de behandelsetting blijkt, was het CHMP van mening dat de behandelingsindicatie het beoogde gebruik van de middelen niet op de juiste wijze weergeeft en dat alle verwijzingen naar een behandelingseffect moeten worden verwijderd.

Bij enkele indicaties wordt momenteel gespecificeerd dat de middelen alleen voor bacteriële infecties mogen worden gebruikt; deze claim is echter niet gerechtvaardigd, aangezien de beschikbare onderzoeken niet voorzien in een diagnose van het pathogeen. Gezien de ernst van longontsteking was het CHMP verder van mening dat in de SPC van alle middelen met de niet-gespecificeerde RTI-indicatie een waarschuwing moet worden opgenomen om het gebruik ervan bij de preventie van longontsteking af te raden, vanwege het ontbreken van gegevens waaruit de werkzaamheid bij de profylaxe van dit type infectie blijkt.

Na beoordeling van de geschiktheid van de formuleringen en farmaceutische vormen voor gebruik in de goedgekeurde pediatrische populaties tot de leeftijd van vijf jaar, was het CHMP van mening dat voor Respivax, Buccalin, Ismigen en Polyvaccinum suspensie voor injectie acceptatieonderzoeken moeten worden uitgevoerd bij kinderen jonger dan vijf jaar. De minimumleeftijd voor gebruik van Luivac (vanaf vier jaar oud) moet in alle EU-lidstaten expliciet worden vermeld in de productinformatie. Gezien de grootte van de Buccalin-tablet mag het middel niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan twee jaar; de indicatie moet dienovereenkomstig worden herzien.

Tot slot merkte het CHMP op dat middelen die Polyvaccinum bevatten, fenol bevatten, een hulpstof die moet worden vermeden. De vergunninghouder zal de geherformuleerde middelen zonder fenol uiterlijk in het eerste kwartaal van 2022 registreren.

Concluderend is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van middelen op basis van bacteriële lysaten voor gebruik bij aandoeningen van de luchtwegen in de profylactische setting met betrekking tot de goedgekeurde subsets van terugkerende RTI's ongewijzigd is, mits de werkzaamheid en veiligheid ervan uiterlijk in het eerste kwartaal van 2026 verder worden gekarakteriseerd door middel van dubbelblinde, multicentrische, fase IV-RCT's voor deze indicatie, en mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden opgenomen.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor geneesmiddelen op basis van bacteriële lysaten voor gebruik bij aandoeningen van de luchtwegen in aanmerking genomen;
- het CHMP heeft het geheel aan ingediende gegevens voor geneesmiddelen op basis van bacteriële lysaten voor gebruik bij aandoeningen van de luchtwegen in aanmerking genomen, waaronder de door de houders van een vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en in mondelinge toelichtingen verstrekte antwoorden, de door een externe partij verstrekte informatie en de standpunten van de wetenschappelijke adviesgroep voor anti-infectieuze middelen;
- het CHMP was van mening dat de beschikbare gegevens over het geheel genomen ernstige beperkingen kennen en geen robuust bewijs bieden voor de werkzaamheid van de middelen voor de goedgekeurde indicaties. Beperkte gegevens bieden enig bewijs voor een verschillende mate van werkzaamheid bij de profylaxe van terugkerende luchtweginfecties, afhankelijk van de middelen en de leeftijdsgroepen. Er kan echter geen definitieve conclusie worden getrokken over de werkzaamheid bij deze indicatie;
- het CHMP heeft het gebrek aan bewijs in de behandelomgeving en het feit dat de formulering van de behandeling niet het beoogde klinische gebruik voor deze indicatie weerspiegelt, in aanmerking genomen. Het CHMP was daarom van mening dat de behandelingsindicatie niet passend is en moet worden verwijderd;
- het CHMP heeft ook het gebrek aan bewijs uit klinische onderzoeken bij het gebruik van deze middelen voor de preventie van longontsteking, een ernstige infectie, in aanmerking genomen, en was daarom van mening dat dit gebruik niet moet worden aanbevolen;
- het CHMP was van mening dat de onderzochte veiligheidsgegevens in overeenstemming waren met het bekende profiel van de producten;
- daarom was het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen op basis van bacteriële lysaten voor gebruik bij aandoeningen van de luchtwegen in de profylactische setting ongewijzigd is, mits de werkzaamheid en veiligheid van de middelen verder worden gekarakteriseerd door middel van passende dubbelblinde, multicentrische fase IV-RCT('s);

Het advies van het CHMP

is het CHMP derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen op basis van bacteriële lysaten voor gebruik bij aandoeningen van de luchtwegen gunstig blijft, mits de wijzigingen in de productinformatie en de hierboven beschreven voorwaarden worden opgenomen.

Het CHMP doet daarom de aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen voor geneesmiddelen op basis van bacteriële lysaten voor gebruik bij aandoeningen van de luchtwegen.