

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Lieky na báze bakteriálnych lyzátov sú povolené v rôznych indikáciách vrátane prevencie a/alebo liečby rôznych druhov respiračných infekcií. Príslušný vnútroštátny orgán v Taliansku (AIFA) usúdil, že výsledky nedávnych štúdií vyvolávajú pochybnosti o účinnosti týchto liekov pri respiračných infekciách. Vzhľadom na známe veľmi zriedkavé riziko závažných imunitných reakcií súvisiacich s týmito liekmi orgán AIFA usúdil, že je v záujme Únie preskúmať vplyv týchto výhrad na pomer prínosu a rizika triedy liekov na báze bakteriálnych lyzátov v ich schválených indikáciách na respiračné infekcie.

Príslušný vnútroštátny orgán v Taliansku (AIFA) preto 8. júna 2018 začal postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES a požiadal výbor CHMP, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich bakteriálne lyzáty na respiračné ochorenia a aby vydal stanovisko, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Toto konanie je obmedzené na ochorenia dýchacích ciest.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia

Lieky na báze bakteriálnych lyzátov obsahujú niekoľko kmeňov inaktivovaných celých baktérií/bakteriálne lyzáty/časti baktérií, ktoré údajne stimulujú imunitný systém, aby rozpoznal infekcie a bojoval proti nim. V súčasnosti je v členských štátoch EÚ vydané povolenie na uvedenie na trh pre osem liekov obsahujúcich šesť rôznych kombinácií lyzátov bakteriálnych kmeňov, ktoré sú určené na použitie pri respiračných ochoreniach. Tieto lieky majú v členských štátoch rôzne názvy a hoci je v tomto dokumente použitý najčastejší názov, rozumie sa, že sa vzťahuje na všetky súvisiace názvy. Bakteriálne lyzáty sú povolené v členských štátoch EÚ pre široké spektrum indikácií, ktoré možno vo všeobecnosti kategorizovať ako profylaxia a liečba infekcií URTI a LRTI u dospelých a u detí.

Infekcie dýchacích ciest možno rozdeliť na infekcie horných dýchacích ciest a infekcie dolných dýchacích ciest. Infekcie horných dýchacích ciest (URTI) je nešpecifický výraz, ktorý sa používa na opis akútnych infekcií postihujúcich nos, prínosové dutiny, hltan a hrtan. Typickou infekciou URTI je nádcha. Infekcia URTI sa bežne vyskytuje u detí aj u dospelých a je hlavnou príčinou miernej morbidít. Infekcia dolných dýchacích ciest (LRTI) je široký opis skupiny ochorení zahŕňajúcich akútnu bronchitídu, pneumóniu a exacerbácie chronického ochorenia pľúc.

Pomocou analýzy vedeckých údajov týkajúcich sa bakteriálnych lyzátov používaných na profylaxiu a liečbu infekcií RTI sa nemohol objasniť mechanizmus účinku týchto liekov. Zloženie, výroba, forma, podávaná dávka, liečebný režim a cesta podania rôznych bakteriálnych lyzátov dostupných v terapii ľudí sú heterogénne. Stále nie je známe, či sa tieto rozdiely premietajú do odlišných klinických účinkov liekov; tento záver bol podporený aj na zasadnutí vedeckej poradnej skupiny expertov pre protiinfekčné lieky (SAG AI).

Luivac je indikovaný na profylaxiu rekurentných infekcií dýchacích ciest (RRTI) u dospelých a u detí od štyroch rokov. V jednom členskom štáte je pediatrická indikácia obmedzená na rekurentné infekcie horných dýchacích ciest (RURTI). V troch dvojito zaslepených randomizovaných kontrolovaných skúšaní (RCT) uskutočnených u detí a u dospelých sa preukázala štatisticky významná vyššia účinnosť lieku Luivac v porovnaní s placebom, pokiaľ ide o neoverené skóre závažnosti použité ako primárny parameter, a preto nemožno vyvodiť záver o klinickom význame týchto výsledkov. Vo štvrtom dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom RCT, ktoré sa uskutočnilo len u dospelých, bola miera základnej infekcie veľmi nízka a preukázala sa vyššia účinnosť v porovnaní s placebom. Uvádza sa, že autori článku o imunomodulátoroch na prevenciu infekcií RTI u detí (Cardinale, 2015) dospeli k záveru, že nie sú k dispozícii dostatočné dôkazy o účinnosti lieku Luivac v pediatrickej oblasti. Zdá sa, že do dostupných štúdií nebol zaradený žiaden pacient s CHOCHP alebo s chronickou bronchitídou. Informácie o bezpečnosti z klinických skúšaní aj farmakovigilančné údaje boli v súlade so známym

bezpečnostným profilom opísaným v informáciách o lieku; boli hlásené zriedkavé reakcie z precitlivosti/alergické reakcie.

Respivax je indikovaný na profylaxiu a liečbu chronických a rekurentných infekcií RTI u dospelých a u detí od troch rokov. Na liek Respivax sa neuskutočnila žiadna podrobná štúdia. Priaznivé účinky boli hlásené v malej placebom kontrolovanej štúdii a v ôsmich pozorovacích nekontrolovaných štúdiách, pričom všetky štúdie mali závažné metodické nedostatky. V súvislosti s liekom Respivax bol hlásený celkovo jeden nežiaduci účinok bez vyhodnotenia príčiny, z čoho zjavne vyplýva závažné nedostatočné nahlasovanie.

Lantigen B je indikovaný na profylaxiu a liečbu infekcií RURTI alebo bakteriálnych infekcií URTI u dospelých a u detí, ako profylaxia infekcií RRTI u dospelých a infekcií URTI u detí alebo na prevenciu infekcií RRTI u dospelých a u detí od troch rokov. V niekoľkých starých štúdiách, ktoré mali metodické nedostatky, sa pozorovali priaznivé účinky lieku Lantigen B pri profylaxii infekcií RTI u dospelých a u detí. V novších štúdiách s podrobnejším návrhom boli hlásené protichodné výsledky, pretože v jednej štúdii sa nepreukázal štatisticky významný účinok v porovnaní s placebom u dospelých a u detí, zatiaľ čo štatisticky významné výsledky z druhej štúdie zahŕňajúcej len dospelých je potrebné interpretovať opatrne vzhľadom na uvedené metodické nedostatky (Braidó, 2014). Metaanalýza, v ktorej sa uvádza priaznivý účinok, mala takisto niekoľko nedostatkov a držiteľ povolenia na uvedenie na trh ju plánuje prepracovať. Nebola identifikovaná žiadna štúdia na vyhodnotenie účinku lieku Lantigen B pri liečbe infekcií RTI. Za posledných 12 rokov sa zistilo len niekoľko nežiaducich účinkov, čo môže naznačovať závažné nedostatočné nahlasovanie.

Buccalin je indikovaný na profylaxiu infekcií RRTI u dospelých a bakteriálnych infekcií RURTI u detí starších ako 6 mesiacov alebo na profylaxiu bakteriálnych infekcií RTI bez vekového obmedzenia. Nedávne RCT poskytlo obmedzené dôkazy o určitých pozitívnych účinkoch pri profylaxii infekcií RTI u dospelých (štatisticky významné zlepšenie počtu dní s infekciou RTI); klinický význam týchto výsledkov je sporný vzhľadom na to, že sa nepozoroval lepší výsledok dôležitých sekundárnych parametrov v porovnaní s placebom. Obmedzené dôkazy o účinnosti pri profylaxii infekcií RTI u detí sú založené najmä na jednej retrospektívnej štúdii. Neuskutočnila sa žiadna podrobná štúdia o profylaxii infekcií RTI u detí; jedna retrospektívna kohortová štúdia a dve malé RCT však poskytujú určité obmedzené dôkazy o účinnosti. Za posledných 16 rokov sa zaznamenalo celkovo deväť nežiaducich účinkov, čo môže naznačovať závažné nedostatočné nahlasovanie.

Ismigen je indikovaný na profylaxiu infekcií RRTI u dospelých a v niektorých členských štátoch na liečbu akútnej, subakútnej rekurentnej alebo chronickej infekcie RTI, a v jednom členskom štáte u detí od veku troch rokov. Jedno malé dvojito zaslepené, placebom kontrolované RCT a niektoré podporné štúdie s metodickými nedostatkami poskytujú určité dôkazy o účinnosti lieku Ismigen pri profylaxii infekcií URTI u dospelých. Získali sa protichodné výsledky z dvoch dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných RCT, v ktorých sa hodnotil Ismigen pri profylaxii infekcií LRTI u dospelých. Neuskutočnila sa žiadna podrobná štúdia o profylaxii infekcií RTI u detí, v niekoľkých malých otvorených štúdiách sa však získali pozitívne výsledky. Nebola identifikovaná žiadna štúdia na vyhodnotenie účinku lieku Ismigen pri liečbe infekcií RTI. Preskúmanie bezpečnostného profilu lieku Ismigen potvrdilo známe riziko závažných reakcií z precitlivosti. Boli zaznamenané dva prípady Guillain-Barrého syndrómu, u ktorých príčina nie je známa vzhľadom na nedostatočné informácie a neprítomnosť náležitej stratifikácie podľa veku v porovnaní s očakávanou analýzou.

Broncho-vaxom je indikovaný na prevenciu a liečbu infekcií RRTI u dospelých a u detí. V jednom členskom štáte je indikácia u detí obmedzená na bakteriálne infekcie RURTI, zatiaľ čo v piatich ďalších členských štátoch je zvyčajne schválená aj ako imunoterapia. V závislosti od členského štátu pediatrická indikácia zahŕňa deti od jedného roka, od 6 mesiacov alebo bez obmedzení. Hoci boli vo väčšine dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných RCT a v podporných štúdiách hlásené pozitívne

účinky lieku Broncho-Vaxom, usudzuje sa, že vzhľadom na zaznamenané metodické nedostatky tieto štúdie neposkytujú presvedčivé dôkazy o účinnosti u dospelých a u detí. Preskúmaním bezpečnostného profilu lieku Broncho-Vaxom sa potvrdilo známe riziko závažných reakcií z precitlivenosti, konkrétne boli zaznamenané dva život ohrozujúce prípady anafylaktických reakcií a jeden prípad nekrotickej epidermálnej nekrolýzy u 5-ročného dieťaťa, pričom príčina stále nie je jasná.

Ribomunyl je indikovaný na profylaxiu infekcií RURTI u detí starších ako dva roky alebo šesť rokov v závislosti od formy lieku a rekurentných surinfekcií pri chronickej bronchitíde u dospelých. Vo všetkých dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných RCT sa pozorovali protichodné výsledky, ktoré boli spojené s metodickými nedostatkami. V nedávnom dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom RCT s dobrým návrhom, ktoré zahŕňalo deti, sa nepreukázal významný účinok lieku Ribomunyl v primárnom parametri (t. j. počet infekcií URTI) a vo väčšine sekundárnych parametrov. Po opakovanom vystavení sa zaznamenal smrteľný prípad alergickej horúčky vyvolanej liekom.

Nosové kvapky Polyvaccinum sú indikované na profylaxiu a liečbu infekcií RURTI u dospelých a u detí od šiestich rokov a injekčná suspenzia je indikovaná na profylaktické a terapeutické použitie alebo na adjuvantnú liečbu dlhodobých, chronických a rekurentných infekcií RTI u dospelých a u detí od dvoch rokov. Na liek Polyvaccinum sa neuskutočnila žiadna podrobná štúdia a neboli identifikované žiadne údaje u dospelých. V niekoľkých štúdiách s výraznými metodickými nedostatkami boli hlásené priaznivé výsledky pri injekčnej suspenzii a nosových kvapkách. Hlásenia po uvedení na trh sa väčšinou týkali reakcií na mieste vpichu injekcie v prípade jednej formy a prejavov a príznakov „podobných chrípke“ v prípade druhej formy. Existuje podozrenie na závažné nedostatočné nahlasovanie.

Dostupné údaje majú celkovo nízku kvalitu a neposkytujú presvedčivé dôkazy o účinnosti týchto liekov v schválených indikáciách. Obmedzené údaje poskytujú určité dôkazy o účinnosti pri profylaxii respiračných infekcií v rôznej miere v závislosti od liekov a vekových skupín. V novších RCT s dobrým návrhom (ako sú napr. skúšania AIACE, ACASP, CLEARI) sa nepreukázala účinnosť lieku Ismigen u dospelých s CHOCHP, lieku Luivac u dospelých najmä s infekciami URTI a lieku Ribomunyl u detí s infekciami URTI, hoci v niektorých týchto štúdiách bola miera základnej infekcie veľmi nízka, čo komplikuje interpretáciu výsledkov. Skupina SAG AI dospela k názoru, že extrapolácia klinických účinkov liekov pri profylaxii infekcií URTI na infekcie LRTI a naopak nie je vedecky odôvodnená, pretože infekcie horných a dolných dýchacích ciest predstavujú odlišné ochorenia. Je potrebné uviesť, že Pracovná skupina Európskej respirologickej spoločnosti a Európskej spoločnosti pre klinickú mikrobiológiu a infekčné choroby neodporúča perorálne bakteriálne lyzáty na liečbu infekcií LRTI u dospelých (Woodhead, 2011). Skupina SAG AI usúdila, že z údajov vyplýva určitá účinnosť týchto liekov v profylaktických podmienkach len v súvislosti s infekciami URTI ako sekundárnej prevencie pre populácie so zvýšeným rizikom. Výbor CHMP uviedol, že hoci je možné jasne odlíšiť závažné infekcie LRTI od infekcií URTI (ako je napr. exacerbácia astmy, pneumónia), veľa infekcií URTI môže viesť k postihnutiu priedušiek. Výbor CHMP takisto uviedol, že hoci niektoré štúdie naznačujú, že pozitívne pozorované účinky súviseli najmä s infekciami URTI, vo väčšine štúdií nebolo možné rozlíšiť medzi účinkami súvisiacimi s profylaxiou infekcií URTI a účinkami súvisiacimi s profylaxiou infekcií LRTI. Na základe dostupných údajov preto nie je možné vyvodiť jednoznačný záver o účinnosti pri indikácii profylaxie.

Nebolo identifikované žiadne nové riziko týkajúce sa bezpečnosti a bezpečnostný profil týchto liekov ostáva celkovo nezmenený. Uvádza sa, že sa môžu vyskytnúť závažné reakcie z precitlivenosti. Výbor CHMP uviedol, že je pravdepodobné nedostatočné nahlasovanie.

Výbor CHMP považoval pomer prínosu a rizika bakteriálnych lyzátov v podmienkach profylaxie za nezmenený, pokiaľ ide o schválené podskupiny rekurentných infekcií RTI. Vzhľadom na neprítomnosť presvedčivých dôkazov je však potrebné držiteľom povolenia na uvedenie na trh pre tieto

lieky nariadiť, aby uskutočnili placebom kontrolované, dvojito zaslepené, multicentrické RCT vo fáze 4 podľa schválených protokolov s cieľom ďalšieho charakterizovania účinnosti a bezpečnosti v schválenej indikácii (indikáciách). Podporila to aj skupina SAG AI. Držiteľom povolenia na uvedenie na trh sa odporúča, aby sa obrátili na príslušné vnútroštátne orgány, ktoré im poskytnú odborné rady týkajúce sa návrhu týchto štúdií.

V prípade liekov Respivax, Lantigen B, Ismigen a Polyvaccinum neboli identifikované žiadne údaje pri liečbe infekcií RTI, zatiaľ čo dostupné údaje pre Broncho-Vaxom majú závažné metodické nedostatky a predstavujú vzorku malej veľkosti. Takisto sa súhlasilo s tým, že indikácia liečby nie je určená na indikovanie liečivých účinkov, ale skôr na to, aby sa lieky mohli používať na prevenciu komplikácií spôsobených infekciami RTI alebo ďalšími infekciami. Skupina SAG tiež usúdila, že extrapolácia klinických účinkov pri profylaxii infekcií horných a dolných dýchacích ciest na liečbu týchto infekcií a naopak nie je vedecky odôvodnená, s čím výbor CHMP súhlasil. Vzhľadom na tieto objasnenia a vzhľadom na neprítomnosť údajov dokazujúcich klinický účinok v podmienkach liečby výbor CHMP dospel k názoru, že indikácia liečby dostatočne neodzrkadľuje účel použitia liekov a je potrebné odstrániť akýkoľvek odkaz na účinok liečby.

V niektorých indikáciách je v súčasnosti špecifikované, že lieky sa majú používať len na bakteriálne infekcie; toto tvrdenie je však neodôvodnené, pretože v dostupných štúdiách sa neuskutočnila diagnostika patogénu. Okrem toho výbor CHMP usúdil, že pokiaľ ide o závažnosť pneumónie, v súhrne charakteristických vlastností lieku pre všetky lieky s nešpecifikovanou indikáciou infekcií RTI je potrebné pridať upozornenie s cieľom varovať pred použitím pri prevencii pneumónie vzhľadom na neprítomnosť údajov dokazujúcich účinnosť pri profylaxii tohto druhu infekcie.

Po preskúmaní vhodnosti prípravkov a liekových foriem na použitie v schválených pediatrických populáciách vo veku do päť rokov výbor CHMP usúdil, že je potrebné uskutočniť štúdie prijateľnosti u detí mladších ako päť rokov pre lieky Respivax, Buccalin, Ismigen a injekčnú suspenziu Polyvaccinum. Vo všetkých informáciách o lieku má byť v členských štátoch EÚ výslovne uvedená minimálna veková skupina, pre ktorú sa Luivac môže použiť (vo veku od štyroch rokov). Vzhľadom na veľkosť tablety lieku Buccalin sa liek nemá používať u detí mladších ako dva roky; indikácia má byť príslušne zmenená.

Výbor CHMP v závere skonštatoval, že lieky obsahujúce Polyvaccinum obsahujú pomocnú látku fenol, ktorej sa treba vyhnúť. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaregistruje lieky so zmenou zloženia bez fenolu do 1. štvrtroku 2022.

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov na báze bakteriálnych lyzátov určených na použitie pri respiračných ochoreniach je v podmienkach profylaxie nezmenený, pokiaľ ide o schválené podskupiny rekurentných infekcií RTI, a to za predpokladu, že ich účinnosť a bezpečnosť budú ďalej charakterizované do 1. štvrtroka 2026 na základe uskutočnenia dvojito zaslepených, multicentrických RCT vo fáze 4 v tejto indikácii, a za predpokladu, že v informáciách o lieku budú uvedené schválené zmeny.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky na báze bakteriálnych lyzátov určené na použitie pri respiračných ochoreniach,
- výbor CHMP vzal na vedomie celkové predložené údaje o liekoch na báze bakteriálnych lyzátov určených na použitie pri respiračných ochoreniach. Tieto údaje zahŕňajú odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh písomnou formou a v rámci ústnych vysvetlení,

informácie predložené treťou stranou, ako aj názory vedeckej poradnej skupiny pre protiinfekčné lieky,

- výbor CHMP usúdil, že dostupné údaje majú celkovo závažné nedostatky a neposkytujú presvedčivé dôkazy o účinnosti týchto liekov v schválených indikáciách. Obmedzené údaje poskytujú určité dôkazy o účinnosti pri profylaxii rekurentných respiračných infekcií v rôznej miere v závislosti od liekov a vekových skupín. Nemožno však vyvodiť definitívny záver o účinnosti v tejto indikácii,
- výbor CHMP vzal na vedomie nedostatok dôkazov v podmienkach liečby a skutočnosť, že znenie liečby neodzrkadľuje účel klinického použitia pre túto indikáciu. Výbor CHMP preto usúdil, že indikácia liečby nie je vhodná a mala by sa odstrániť,
- výbor CHMP takisto vzal na vedomie nedostatok dôkazov z klinických štúdií o použití týchto liekov na prevenciu pneumónie, závažnej infekcie, a preto dospel k názoru, že sa nemá odporúčať,
- výbor CHMP usúdil, že preskúmané údaje o bezpečnosti sú v súlade so známym profilom týchto liekov,
- výbor CHMP preto usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov na báze bakteriálnych lyzátov určených na použitie pri respiračných ochoreniach je v podmienkach profylaxie nezmenený za predpokladu, že účinnosť a bezpečnosť týchto liekov budú ďalej charakterizované na základe uskutočnenia príslušného dvojito zaslepeného, multicentrického skúšania (skúšaní) RCT vo fáze 4.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov na báze bakteriálnych lyzátov určených na použitie pri respiračných ochoreniach ostáva priaznivý za predpokladu, že sa uvedú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia uvedené podmienky.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky na báze bakteriálnych lyzátov určené na použitie pri respiračných ochoreniach.