

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravila na osnovi bakterijskih lizatov so odobrena za različne indikacije, vključno s preprečevanjem in/ali zdravljenjem različnih vrst okužb dihal. Italijanski pristojni nacionalni organ (AIFA) je presodil, da rezultati nedavnih študij vzbujajo dvom o učinkovitosti teh zdravil pri okužbah dihal. Zato in ob upoštevanju znanega, zelo redkega tveganja za resne imunološke reakcije, povezane s temi zdravili, je organ AIFA ocenil, da je pregled vpliva teh pomislov na razmerje med tveganji in koristmi razreda zdravil na osnovi bakterijskih lizatov pri njihovih odobrenih indikacijah za okužbe dihal v interesu Unije.

Zato je italijanski pristojni nacionalni organ (AIFA) 8. junija 2018 sprožil napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosil, naj oceni vpliv zgoraj navedenih pomislov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo bakterijske lizate, za bolezni dihal ter izda mnenje o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Obseg tega postopka je omejen na bolezni dihal.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja

Zdravila na osnovi bakterijskih lizatov vsebujejo več sevov inaktiviranih celih bakterij/bakterijskih lizatov/bakterijskih frakcij, ki naj bi stimulirali imunski sistem k prepoznavanju okužb in boju proti njim. Dovoljenje za promet z zdravilom v državah članicah EU za uporabo pri boleznih dihal ima trenutno osem zdravil, ki vsebujejo lizate šestih različnih kombinacij bakterijskih sevov. Zdravila imajo v državah članicah različna imena; tu se sicer uporablja najpogostejše ime, vendar se nanaša na vsa povezana imena. Bakterijski lizati so v državah članicah EU odobreni za širok spekter indikacij, ki jih na splošno lahko razdelimo na profilakso in zdravljenje okužb zgornjih dihal in okužb spodnjih dihal pri odraslih in otrocih.

Okužbe dihal lahko ločimo na okužbe zgornjih in spodnjih dihal. Okužba zgornjih dihal je nespecifičen izraz, ki se uporablja za opis akutnih okužb nosu, obnosnih sinusov, žrela in grla. Značilna okužba zgornjih dihal je navadni prehlad. Okužbe zgornjih dihal se pogosto pojavljajo pri otrocih in odraslih ter so glavni vzrok blage obolevnosti. Okužba spodnjih dihal je širok opis skupine bolezni, ki vključujejo akutni bronhitis, pljučnico in poslabšanja kroničnih pljučnih bolezni.

Z analizo znanstvenih podatkov o bakterijskih lizatih, ki se uporabljajo za profilakso in zdravljenje okužb dihal, ni bilo mogoče pojasniti mehanizma delovanja teh zdravil. Sestava, izdelava, formulacija, dani odmerki, razpored zdravljenja in pot uporabe različnih bakterijskih lizatov, ki so na voljo za zdravljenje ljudi, so raznoliki. Še vedno ni znano, ali te razlike pomenijo tudi drugačne klinične učinke zdravil; ta zaključek so podprli tudi na srečanju znanstvene posvetovalne skupine strokovnjakov za antiinfektive (SAG AI).

Zdravilo Luivac je indicirano za profilakso ponavljajočih se okužb dihal pri odraslih in otrocih, starih 4 leta in več. V eni državi članici je pediatrična indikacija omejena na ponavljajoče se okužbe zgornjih dihal. Tri dvojno slepa randomizirana klinična preskušanja pri otrocih in odraslih so pokazala statistično značilno superiornost zdravila Luivac v primerjavi s placebom glede nevalidirane ocene resnosti, ki je bila uporabljena kot primarni opazovani dogodek, zato ni bilo mogoče izpeljati zaključkov o kliničnem pomenu rezultatov. V četrtem dvojno slepem, s placebom nadzorovanem randomiziranim kliničnem preskušanju, opravljenem samo pri odraslih, je bila osnovna stopnja okužb zelo nizka in dokazali so superiornost v primerjavi s placebom. Treba je opozoriti, da so avtorji preglednega članka o imunomodulatorjih za preprečevanje okužb dihal pri otrocih (Cardinale, 2015) zaključili, da na pediatričnem področju ni na voljo dovolj dokazov o učinkovitosti zdravila Luivac. Kaže, da v razpoložljive študije ni bil vključen noben bolnik s KOPB ali kroničnim bronhitisom. Informacije o varnosti iz obeh kliničnih preskušanj in farmakovigilancijskih podatkov so bile v skladu z znanim

varnostnim profilom, kot je opisan v informacijah o zdravilu; poročali so o redkih preobčutljivostnih/alergijskih reakcijah.

Zdravilo Respivax je indicirano za profilakso in zdravljenje kroničnih in ponavljajočih se okužb dihal pri odraslih in otrocih, starih 3 leta in več. Z zdravilom Respivax ni bila opravljena nobena zanesljiva študija. Iz majhne, s placebom nadzorovane študije in osmih opazovalnih, nenadzorovanih študij so poročali o ugodnih učinkih, pri čemer so imele vse študije hude metodološke pomanjkljivosti. V celoti so pri zdravilu Respivax poročali o enem neželenem učinku, brez ovrednotenja vzročne povezave, kar močno kaže na zelo pomanjkljivo poročanje.

Zdravilo Lantigen B je indicirano za profilakso in zdravljenje ponavljajočih se okužb zgornjih dihal ali bakterijskih okužb zgornjih dihal pri odraslih in otrocih, kot profilaksa za ponavljajoče se okužbe dihal pri odraslih in okužbe zgornjih dihal pri otrocih ali za preprečevanje ponavljajočih se okužb dihal pri odraslih in otrocih, starih 3 leta in več. Pri odraslih in otrocih so v številnih starih študijah z metodološkimi omejitvami opazili ugodne učinke zdravila Lantigen B pri profilaksi okužb dihal. Iz zanesljiveje zasnovanih novejših študij poročajo o nasprotujočih si rezultatih, saj v eni študiji niso uspeli dokazati statistično značilnega učinka v primerjavi s placebom pri odraslih in otrocih, statistično značilne rezultate druge študije, opravljene samo pri odraslih, pa je treba interpretirati previdno, z upoštevanjem opaženih metodoloških pomanjkljivosti (Braidó, 2014). Tudi metaanaliza, iz katere so poročali o ugodnem učinku, je imela številne omejitve in imetnik dovoljenja za promet z zdravilom jo namerava popraviti. Študij, ki bi ocenjevale učinek zdravila Lantigen B pri zdravljenju okužb dihal, niso našli. V zadnjih 12 letih je bilo zbranih le malo poročil o neželenih učinkih, kar lahko kaže na zelo pomanjkljivo poročanje.

Zdravilo Buccalin je indicirano za profilakso ponavljajočih se okužb dihal pri odraslih in ponavljajočih se bakterijskih okužb zgornjih dihal pri otrocih, starejših od 6 mesecev, ali za profilakso bakterijskih okužb dihal brez starostne omejitve. Nedavno randomizirano klinično preskušanje je zagotovilo omejene dokaze o nekaterih pozitivnih učinkih pri profilaksi okužb dihal pri odraslih (statistično značilno izboljšanje pri številu dni z okužbo dihal); klinični pomen teh rezultatov je vprašljiv, saj pri pomembnih sekundarnih opazovanih dogodkih ni bilo opažene superiornosti v primerjavi s placebom. Omejeni dokazi o učinkovitosti pri profilaksi okužb dihal pri otrocih v glavnem temeljijo na retrospektivni študiji. Pri profilaksi okužb dihal pri otrocih ni bila opravljena nobena zanesljiva študija, omejene dokaze o učinkovitosti pa zagotavljajo retrospektivna kohortna študija in dve manjši randomizirani klinični preskušanja. V zadnjih 16 letih je bilo skupaj zabeleženih devet neželenih učinkov, kar lahko kaže na zelo pomanjkljivo poročanje.

Zdravilo Ismigen je indicirano za profilakso ponavljajočih se okužb dihal pri odraslih in v nekaterih državah članicah za zdravljenje akutnih, subakutnih ponavljajočih se ali kroničnih okužb dihal ter v eni državi članici pri otrocih, starih 3 leta in več. Majhno, dvojno slepo, s placebom nadzorovano randomizirano klinično preskušanje in nekaj podpornih študij z metodološkimi omejitvami zagotavlja nekaj dokazov o učinkovitosti zdravila Ismigen pri profilaksi okužb zgornjih dihal pri odraslih. Nasprotujoči si rezultati so bili pridobljeni iz dveh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih randomiziranih kliničnih preskušanj, v katerih so vrednotili zdravilo Ismigen pri profilaksi okužb spodnjih dihal pri odraslih. Glede profilakse okužb dihal pri otrocih ni bila opravljena nobena zanesljiva študija, vendar je nekaj manjših odprtih študij pokazalo pozitivne rezultate. Študij, ki bi ocenjevale učinek zdravila Ismigen pri zdravljenju okužb dihal, niso našli. Pregled varnostnega profila zdravila Ismigen je potrdil znano tveganje za resne preobčutljivostne reakcije. Zabeležena sta bila dva primera Guillain-Barréjevega sindroma, za katera vzročna povezava zaradi pomanjkanja informacij in odsotnosti ustrezne starostno stratificirane analize dejanskega stanja v primerjavi s pričakovanim ostaja neznana.

Zdravilo Broncho-Vaxom je indicirano za preprečevanje in zdravljenje ponavljajočih se okužb dihal pri odraslih in otrocih. V eni državi članici je indikacija pri otrocih omejena na ponavljajoče se bakterijske okužbe zgornjih dihal, v petih drugih pa je zdravilo na splošno odobreno kot imunoterapija. Odvisno od države članice pediatrična indikacija zajema otroke, stare 1 leto in več, 6 mesecev ali brez omejitve. Iz večine dvojno slepih, s placebom nadzorovanih randomiziranih kliničnih preskušanj in podpornih študij so poročali o pozitivnih učinkih zdravila Broncho-Vaxom, vendar zaradi opaženih metodoloških omejitev te ne zagotavljajo zanesljivih dokazov o učinkovitosti pri odraslih in otrocih. Pregled varnostnega profila zdravila Broncho-Vaxom je potrdil znano tveganje za resne preobčutljivostne reakcije, predvsem so opazili dva smrtno nevarna primera anafilaktičnih reakcij in en primer toksične epidermalne nekrolize pri petletnem otroku, za katere vzročna povezava ostaja negotova.

Zdravilo Ribomunyl je indicirano za profilakso ponavljajočih se okužb zgornjih dihal pri otrocih, starejših od 2 ali 6 let, odvisno od oblike zdravila, in ponavljajočih se superinfekcij pri kroničnem bronhitisu pri odraslih. Pri vseh dvojno slepih, s placebom nadzorovanih, randomiziranih kliničnih preskušanjih, ki so bila povezana z metodološkimi omejitvami, so opazili nasprotujoče si rezultate. V nedavnem dobro zasnovanem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem, randomiziranim kliničnem preskušanju pri otrocih niso dokazali pomembnega učinka zdravila Ribomunyl pri primarnem (tj. številu okužb zgornjih dihal) in večini sekundarnih opazovanih dogodkov. Po ponovni izpostavljenosti so opazili smrtni primer alergijske, z zdravilom sprožene zvišane telesne temperature.

Kapljice za nos Polyvaccinum so indicirane za profilakso in zdravljenje ponavljajočih se okužb zgornjih dihal pri odraslih in otrocih, starejših od 6 mesecev, suspenzija za injiciranje pa je indicirana za profilaktično in terapevtsko uporabo ali dopolnilno zdravljenje dolgotrajnih, kroničnih in ponavljajočih se okužb dihal pri odraslih in otrocih, starih 2 leti in več. Z zdravilom Polyvaccinum ni bila opravljena nobena zanesljiva študija in podatkov za odrasle niso našli. Iz nekaj študij s pomembnimi metodološkimi omejitvami so poročali o ugodnih rezultatih s suspenzijo za injiciranje in kapljicami za nos. Poročila iz obdobja trženja so se nanašala predvsem na reakcije na mestu injiciranja pri eni obliki ter gripi podobne znake in simptome pri drugi obliki. Obstaja sum na zelo pomanjkljivo poročanje.

V celoti so razpoložljivi podatki slabe kakovosti in ne zagotavljajo zanesljivih dokazov o učinkovitosti teh zdravil pri njihovih odobrenih indikacijah. Omejeni podatki v različnem obsegu zagotavljajo nekaj dokazov o učinkovitosti pri profilaksi okužb dihal, odvisno od zdravila in starostne skupine. Z novjšimi dobro zasnovanimi randomiziranimi kliničnimi preskušanji (npr. AIACE, ACASP, CLEARI) niso dokazali učinkovitosti zdravila Ismigen pri odraslih s KOPB, zdravila Luivac pri odraslih večinoma z okužbami zgornjih dihal in zdravila Ribomunyl pri otrocih z okužbami zgornjih dihal, vendar pa je bila osnovna stopnja okužb pri nekaterih od teh študij zelo nizka, kar otežuje interpretacijo rezultatov. Skupina SAG AI je bila mnenja, da ekstrapolacija kliničnih učinkov zdravil pri profilaksi okužb zgornjih dihal na okužbe spodnjih dihal in obratno ni znanstveno utemeljena, saj okužbe zgornjih in spodnjih dihal predstavljajo drugačne bolezni. Opozoriti je treba, da delovna skupina Evropskega združenja za dihalna (European Respiratory Society) in Evropskega združenja za klinično mikrobiologijo in prenosljive bolezni (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) ne priporoča peroralnih bakterijskih lizatov za obravnavo okužb spodnjih dihal pri odraslih (Woodhead, 2011). Skupina SAG AI je ocenila, da podatki kažejo na določeno učinkovitost teh zdravil samo pri profilaksi v povezavi z okužbami zgornjih dihal kot sekundarna preventiva za populacije, pri katerih obstaja povečano tveganje. Odbor CHMP je opozoril, da lahko, čeprav se resne okužbe spodnjih dihal zlahka ločijo od okužb zgornjih dihal (npr. poslabšanje astme, pljučnica), številne okužbe zgornjih dihal privedejo do prizadetosti bronhijev. Odbor CHMP je opozoril tudi, da pri večini študij ni bilo mogoče razlikovati med učinki, povezanimi s profilakso okužb zgornjih dihal, in učinki, povezanimi s profilakso okužb spodnjih dihal, čeprav nekatere študije kažejo, da so opaženi pozitivni učinki večinoma povezani z okužbami zgornjih dihal. Zato na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče izpeljati dokončnega zaključka o učinkovitosti pri indikaciji profilakse.

Prepoznali niso nobenega novega tveganja za varnost, varnostni profil teh zdravil pa na splošno ostaja nespremenjen. Opozoriti je treba, da lahko pride do resnih preobčutljivostnih reakcij. Odbor CHMP je opozoril, da obstaja verjetnost pomanjkljivega poročanja.

Odbor CHMP je menil, da je razmerje med tveganji in koristmi bakterijskih lizatov pri profilaksi nespremenjeno, kar zadeva odobrene podskupine ponavljajočih se okužb dihal. Zaradi pomanjkanja zanesljivih dokazov pa je treba od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom za ta zdravila zahtevati, naj izvedejo s placebom nadzorovana, dvojno slepa, multicentrična randomizirana klinična preskušanja IV. faze po dogovorjenih protokolih, s čimer bodo nadalje opredelili učinkovitost in varnost pri odobrenih indikacijah. To je podprla tudi skupina SAG AI. Imetnike dovoljenj za promet z zdravilom se spodbuja, naj pri snovanju teh študij uporabijo znanstveno svetovanje pri pristojnih organih.

Za zdravila Respivax, Lantigen B, Ismigen in Polyvaccinum ni bilo najdenih podatkov o zdravljenju okužb dihal, razpoložljivi podatki o zdravilu Broncho-Vaxom pa so metodološko omejeni in predstavljajo majhen vzorec. Dogovorjeno je bilo tudi, da indikacija za zdravljenje ne pomeni kurativnih učinkov, pač pa, da se zdravila lahko uporabljajo za preprečevanje zapletov okužb dihal ali nadaljnjih okužb. Skupina SAG je menila tudi, da ekstrapolacija kliničnih učinkov pri profilaksi okužb zgornjih in spodnjih dihal na zdravljenje teh okužb in obratno ni znanstveno utemeljena, s čimer se je strinjal tudi odbor CHMP. Glede na ta pojasnila in odsotnost podatkov, ki bi dokazovali klinični učinek pri zdravljenju, je odbor CHMP menil, da indikacija za zdravljenje ne odraža ustrezno predvidene uporabe zdravil, zato je treba vsako navedbo o učinku zdravljenja izbrisati.

Pri nekaterih indikacijah je trenutno navedeno, da je treba zdravila uporabljati samo pri bakterijskih okužbah, vendar ta trditev ni utemeljena, saj v razpoložljivih študijah niso izvajali diagnostike povzročiteljev. Z upoštevanjem resnosti pljučnice je odbor CHMP nadalje menil, da je treba v povzetek glavnih značilnosti zdravila za vsa zdravila z neopredeljeno indikacijo za okužbe dihal dodati priporočilo proti uporabi teh zdravil pri preprečevanju pljučnice, saj ni podatkov, ki bi dokazovali učinkovitost profilakse za tovrstno okužbo.

Po pregledu ustreznosti formulacij in farmacevtskih oblik za uporabo pri odobrenih pediatričnih populacijah do starosti 5 let je odbor CHMP menil, da je treba za zdravila Respivax, Buccalin in Ismigen ter suspenzijo za injiciranje Polyvaccinum opraviti študije sprejemljivosti pri otrocih, mlajših od 5 let. V informacijah o zdravilu v vseh državah članicah EU mora biti navedena minimalna starostna skupina, pri kateri se sme uporabljati zdravilo Luivac (od starosti 4 let dalje). Nadalje se zdravilo Buccalin zaradi velikosti tablet ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let; indikacijo je treba ustrezno popraviti.

Končno je odbor CHMP opozoril, da izdelki, ki vsebujejo zdravilo Polyvaccinum, vsebujejo fenol, pomožno snov, ki se ji je treba izogibati. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo reformulirana zdravila brez fenola registriral do prvega četrtertletja leta 2022.

Odbor CHMP je končno sklenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki temeljijo na bakterijskih lizatih, za uporabo pri profilaksi bolezni dihal ostaja nespremenjeno, kar zadeva njihove odobrene podskupine ponavljajočih se okužb dihal, pod pogojem, da se do prvega četrtertletja leta 2026 nadalje opredelita njihova varnost in učinkovitost, in sicer z izvedbo dvojno slepih, multicentričnih randomiziranih kliničnih preskušanj IV. faze pri tej indikaciji, in pod pogojem, da se uvedejo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Razlogi za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila na osnovi bakterijskih lizatov za uporabo pri boleznih dihal;

- odbor CHMP je ocenil vse predložene podatke o zdravilih na osnovi bakterijskih lizatov za uporabo pri boleznih dihal. To je vključevalo tudi odgovore, ki so jih pisno in med ustno obrazložitvijo predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, informacije, ki so jih predložile tretje osebe, ter mnenja znanstvene posvetovalne skupine strokovnjakov za antiinfektive;
- odbor CHMP je ocenil, da imajo razpoložljivi podatki v celoti resne omejitve in ne zagotavljajo zanesljivih dokazov o učinkovitosti zdravil pri njihovih odobrenih indikacijah. Omejeni podatki v različnem obsegu zagotavljajo nekaj dokazov o učinkovitosti pri profilaksi ponavljajočih se okužb dihal, odvisno od zdravila in starostne skupine, vendar o učinkovitosti pri tej indikaciji ni mogoče izpeljati dokončnega zaključka;
- odbor CHMP je upošteval pomanjkanje dokazov pri zdravljenju in ocenil, da besedilo v povezavi z zdravljenjem ne odraža predvidene klinične uporabe pri tej indikaciji. Zato je menil, da indikacija za zdravljenje ni primerna in jo je treba izbrisati;
- odbor CHMP je upošteval tudi pomanjkanje dokazov iz kliničnih študij pri uporabi teh zdravil za preprečevanje pljučnice, torej hude okužbe, zato je menil, da se zdravila v ta namen ne smejo priporočati;
- odbor CHMP je menil, da so pregledani podatki o varnosti v skladu z znanim profilom zdravil;
- odbor CHMP je zato ocenil, da razmerje med tveganji in koristmi zdravil na osnovi bakterijskih lizatov za uporabo pri boleznih dihal pri profilaksi ostaja nespremenjeno, pod pogojem, da se nadalje opredelita njihova varnost in učinkovitost, in sicer z izvedbo ustreznih dvojno slepih, multicentričnih randomiziranih kliničnih preskušanj IV. faze.

Mnenje odbora CHMP

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil na osnovi bakterijskih lizatov za uporabo pri boleznih dihal še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in pogojev.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili na osnovi bakterijskih lizatov za uporabo pri boleznih dihal.