

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Bakteriella lysat-baserade läkemedel är godkända vid många olika indikationer, inräknat prevention och/eller behandling av olika typer av luftvägsinfektioner. Den italienska behöriga myndigheten (AIFA) fann att resultaten av nyligen genomförda studier ifrågasätter effekten av dessa läkemedel vid luftvägsinfektioner. Efter att ha beaktat den kända, mycket sällsynta risken för allvarliga immunologiska reaktioner i samband med användning av dessa läkemedel fann därför AIFA att det låg i EU:s intresse att granska dessa farhågors inverkan på nytta-riskförhållandet för klassen bakteriella lysat-baserade produkter vid deras godkända indikationer för luftvägsinfektioner.

Den 8 juni 2018 inledde därför den italienska behöriga myndigheten (AIFA) ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, och begärde att CHMP skulle bedöma de ovanstående farhågornas inverkan på nytta-riskförhållandet för bakteriella lysat-innehållande läkemedel för luftvägsinfektioner, samt utfärda ett yttrande om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Detta förfarande är begränsat till luftvägssjukdomar.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen

Bakteriella lysat-baserade läkemedel innehåller flera stammar av inaktiverade hela bakterier/bakteriella lysater/bakteriefraktioner som tros stimulera immunsystemet att känna igen och bekämpa infektioner. Åtta läkemedel som innehåller sex olika kombinationer av lysater från bakteriellstammar innehåller för närvarande godkännanden för försäljning för användning vid luftvägssjukdomar i EU:s medlemsstater. För produkterna, som har olika namn i olika medlemsstater, används här de vanligaste namnen, och det bör förstås att det avser samtliga associerade namn. Bakteriella lysater är godkända i EU:s medlemsstater under ett brett spektrum av indikationer som generellt kan kategoriseras som profylax och behandling av övre och nedre luftvägsinfektioner hos vuxna och barn.

Luftvägsinfektioner kan indelas i övre och nedre luftvägsinfektioner. Övre luftvägsinfektion är en icke-specifik term som används för att beskriva akuta infektioner i näsa, sinus paranasales, farynx och larynx. Typexemplet för en övre luftvägsinfektion är en vanlig förkylning. Nedre luftvägsinfektioner är vanliga både hos barn och vuxna och är en betydande orsak till lindrig morbiditet. Nedre luftvägsinfektion är en bred beskrivning av en grupp sjukdomstillstånd som täcker akut bronkit, pneumoni och exacerbationer av kronisk lungsjukdom.

Analysen av de vetenskapliga uppgifterna om bakteriella lysater som används för profylax och behandling av luftvägsinfektioner kunde inte klargöra verkningsmekanismen för dessa produkter. De olika bakteriella lysater som är tillgängliga för behandling av människor är heterogena när det gäller sammansättning, tillverkning, beredning, administrerad dos, behandlingsschema och administreringsväg. Det är fortfarande inte känt om dessa skillnader omsätts i olika kliniska effekter av läkemedlen. Denna slutsats drogs även vid expertgruppmötet av den vetenskapliga rådgivande gruppen för infektionsläkemedel (SAG AI).

Luivac är indicerat för profylax vid återkommande luftvägsinfektioner hos vuxna och barn från 4 års ålder. I en av medlemsstaterna är den pediatrika indikationen begränsad till återkommande övre luftvägsinfektion. Tre dubbelblinda, randomiserade kontrollerade prövningar utförda på barn och vuxna visade att Luivac på ett statistiskt signifikant sätt var överlägset placebo vad gäller en icke-validerad svårighetspoäng som användes som primärt effektmått. Detta medför dock att det inte kan dras någon slutsats om resultatens kliniska relevans. I en fjärde dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad kontrollerad prövning som endast utfördes på vuxna var bakgrundsförekomsten av infektioner mycket låg, och överlägsenhet över placebo visades. Det noteras att författarna till en granskningsartikel om immunmodulatorer för förebyggande av luftvägsinfektioner hos barn (Cardinale, 2015) fann att det

saknades tillräckliga belägg för Luivacs effekt på det pediatrika området. Inga patienter med KOL eller kronisk bronkit verkar ha ingått i de tillgängliga studierna. Säkerhetsinformationen från de båda kliniska prövningarna och farmakovigilansuppgifterna överensstämde med den kända säkerhetsprofilen, som beskrivs i produktinformationen; sällsynta överkänslighetsreaktioner/allergiska reaktioner har rapporterats.

Respivax är indicerat för profylax och behandling av kronisk och återkommande luftvägsinfektion hos vuxna och barn från 3 års ålder. Ingen robust studie utfördes för Respivax. Gynnsamma effekter rapporterades från en liten placebokontrollerad studie och åtta okontrollerade observationsstudier som alla uppvisade allvarliga metodologiska brister. För Respivax rapporterades totalt sett en läkemedelsbiverkning utan utvärdering av orsakssambandet, vilket ger starka belägg för en kraftig underrapportering.

Lantigen B är indicerat för profylax och behandling av återkommande övre luftvägsinfektion eller bakteriell övre luftvägsinfektion hos vuxna och barn, som profylax av återkommande luftvägsinfektion hos vuxna och övre luftvägsinfektion hos barn eller för att förebygga återkommande luftvägsinfektion hos vuxna och barn från 3 års ålder. Gynnsamma effekter av Lantigen B vid profylax av luftvägsinfektioner hos vuxna och barn konstaterades i ett antal äldre studier som dock hade metodologiska begränsningar. I senare studier med robustare utformning rapporteras motstridiga resultat, då en av studierna inte visade på någon statistiskt signifikant effektskillnad jämfört med placebo hos vuxna och barn. De statistiskt signifikanta resultaten av den andra studien, som endast utfördes på vuxna, bör dessutom tolkas med försiktighet med tanke på de noterade metodologiska bristerna (Braido, 2014). En metaanalys som rapporterade en gynnsam effekt hade också flera begränsningar och innehavaren av godkännandet för försäljning planerar att revidera den. Ingen studie identifierades där effekten av Lantigen B utvärderas vid behandling av luftvägsinfektioner. Endast ett fåtal läkemedelsbiverkningar har samlats in under de senaste 12 åren, vilket kan tyda på en kraftig underrapportering.

Buccalin är indicerat för profylax av återkommande luftvägsinfektion hos vuxna och av bakteriell återkommande övre luftvägsinfektion hos barn över 6 månader eller för profylax av bakteriell luftvägsinfektion utan åldersgränser. En nyligen genomförd randomiserad, kontrollerad prövning gav begränsade belägg för vissa positiva effekter vid profylax av luftvägsinfektioner hos vuxna (statistiskt signifikant förbättring av antalet dagar med luftvägsinfektion). Den kliniska relevansen av dessa resultat kan dock ifrågasättas eftersom ingen överlägsenhet sågs över placebo för viktiga sekundära effektmått. Det fåtal belägg som finns för effekt vid profylax av luftvägsinfektioner hos barn bygger främst på en retrospektiv studie. Ingen robust studie utfördes vid profylax av luftvägsinfektioner hos barn. En retrospektiv kohortstudie och två små randomiserade kontrollerade prövningar ger dock vissa begränsade belägg för effekt. Totalt sett registrerades nio läkemedelsbiverkningar de senaste 16 åren, vilket kan tyda på en kraftig underrapportering.

Ismigen är indicerat för profylax av återkommande luftvägsinfektioner hos vuxna och i vissa medlemsstater för behandling av akut, subakut återkommande eller kronisk luftvägsinfektion, samt i en av medlemsstaterna för behandling av barn från 3 år. I en liten dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad kontrollerad prövning och vissa understödande studier med metodologiska begränsningar ges vissa belägg för att Ismigen har en effekt vid profylax av övre luftvägsinfektioner hos vuxna. Motstridiga resultat erhöles av två dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade kontrollerade prövningar där Ismigen utvärderades som profylax av nedre luftvägsinfektion hos vuxna. Ingen robust studie utfördes för profylax av luftvägsinfektioner hos barn, men positiva resultat visades i ett fåtal små, öppna studier. Ingen studie kunde påträffas där effekten av Ismigen utvärderas vid behandling av luftvägsinfektioner. Granskningen av Ismigens säkerhetsprofil bekräftade den kända risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner. Två fall av Guillain-Barrés syndrom registrerades med

ett okänt orsakssamband på grund av avsaknad av information och brist på en ordentlig analys av observerad jämfört med förväntad åldersstratifiering.

Broncho-Vaxom är indicerat för prevention och behandling av återkommande luftvägsinfektion hos vuxna och barn. I en av medlemsstaterna är indikationen hos barn begränsad till bakteriell återkommande övre luftvägsinfektion, medan den i fem andra medlemsstater även är allmänt godkänd som immunterapi. Den pediatrika indikationen varierar beroende på medlemsstat och täcker barn från 1 års ålder, från 6 månaders ålder eller barn utan angiven åldersbegränsning. Medan Broncho-Vaxom rapporterades ha positiva effekter i de flesta av de dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade kontrollerade prövningarna och i de understödjande studierna, anses dessa inte ge robusta belägg för effekt hos vuxna eller barn, med tanke på de metodologiska begränsningar som konstaterats. Granskningen av Broncho-Vaxoms säkerhetsprofil bekräftade den kända risken för allvarliga överkänslighetsreaktioner. I synnerhet identifierades två livshotande fall av anafylaktiska reaktioner och en rapport om toxisk epidermal nekrolys hos ett femårigt barn där orsakssambandet fortsätter att vara osäkert.

Ribomunyl är indicerat för profylax av återkommande övre luftvägsinfektion hos barn över 2 eller 6 år beroende på läkemedelsform, och av återkommande superinfektioner vid kronisk bronkit hos vuxna. Motstridiga resultat sågs i samtliga dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade kontrollerade prövningar, för vilka metodologiska begränsningar konstaterades. En välutformad, dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad kontrollerad prövning som nyligen genomförts på barn kunde inte visa på en signifikant effekt av Ribomunyl avseende de primära effektmåten (antalet övre luftvägsinfektioner) och inte heller avseende de flesta av de sekundära effektmåten. Ett fall av allergisk läkemedelsinducerad feber med dödlig utgång noterades efter förnyad exponering.

Polyvaccinum näsdroppar är indicerade för profylax och behandling av återkommande övre luftvägsinfektion hos vuxna och barn från 6 månader, och injektionsvätska, suspension är indicerat för profylaktisk och terapeutisk användning eller tilläggsbehandling vid långvarig, kronisk och återkommande luftvägsinfektion hos vuxna och barn från 2 års ålder. Ingen robust studie utfördes för Polyvaccinum och inga data identifierades hos vuxna. I ett fåtal studier med betydande metodologiska begränsningar rapporterades gynnsamma resultat med injektionsvätska, suspension och näsdroppar. De rapporter som inkom efter det att godkännandet för försäljning hade beviljats avsåg främst reaktioner på injektionsstället för en av läkemedelsformerna och "influensaliknande" tecken och symptom för den andra. En kraftig underrapportering misstänks.

De tillgängliga uppgifterna håller en övergripande låg kvalitet och ger inga robusta belägg för effekten av dessa läkemedel vid deras godkända indikationer. Begränsade data ger vissa belägg för olika grader av effekt vid profylax av luftvägsinfektioner beroende på läkemedel och åldersgrupper. Välutformade randomiserade kontrollerade prövningar som utförts mer nyligen (t.ex. AIACE, ACASP, CLEARI) kunde inte visa på en effekt av Ismigen hos vuxna med KOL, av Luivac hos vuxna med främst övre luftvägsinfektion och av Ribomunyl hos barn med övre luftvägsinfektion. Detta trots att bakgrundsförekomsten av infektioner var mycket liten i vissa av dessa studier, vilket försvårade tolkningen av resultaten. SAG AI ansåg att det inte är vetenskapligt motiverat att extrapolera läkemedlens kliniska effekter vid profylax av övre luftvägsinfektion till nedre luftvägsinfektion och vice versa, eftersom övre och nedre luftvägsinfektion är olika sjukdomstillstånd. Värt att notera är att arbetsgruppen för European Respiratory Society och European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases avråder användning av orala bakteriella lysater för att behandla nedre luftvägsinfektioner hos vuxna (Woodhead, 2011). SAG AI ansåg att uppgifterna visar att dessa läkemedel har en viss profylaktisk effekt endast för övre luftvägsinfektioner, som sekundärprevention och för populationer som löper ökad risk. CHMP noterade att en allvarlig nedre luftvägsinfektion visserligen skiljer sig tydligt från en övre luftvägsinfektion (t.ex. en exacerbation av astma eller pneumoni), men att många övre luftvägsinfektioner kan påverka bronkerna. CHMP noterade också att

även om resultatet av vissa studier tyder på att de observerade positiva effekterna främst gällde övre luftvägsinfektioner, så var det i merparten av studierna inte möjligt att skilja mellan de effekter som var relaterade till profylax av övre luftvägsinfektion och de effekter som var relaterade till profylax av nedre luftvägsinfektion. Utifrån de tillgängliga uppgifterna kunde därför ingen slutgiltig slutsats dras om effekten vid den profylaktiska indikationen.

Ingen ny säkerhetsrisk identifierades och säkerhetsprofilen fortsätter totalt sett att vara oförändrad för dessa läkemedel. Det konstateras att allvarliga överkänslighetsreaktioner kan uppträda. CHMP noterade att underrapportering är sannolik.

CHMP fann att nytta-riskförhållandet var oförändrat för bakteriella lysater som profylaktisk behandling av de undergrupper av återkommande luftvägsinfektioner som dessa läkemedel godkännts för. Bristen på robusta belägg medför dock att godkännandena för försäljning av dessa läkemedel bör åläggas placebokontrollerade, dubbelblinda, randomiserade kontrollerade prövningar av multicenter- och fas IV-typ, i enlighet med avtalade protokoll, för att närmare karakterisera effekten och säkerheten vid de godkända indikationerna för dessa läkemedel. Den vetenskapliga rådgivande gruppen för infektionsläkemedel (SAG AI) gav sitt stöd för detta. Innehavarna av godkännandena för försäljning rekommenderas att söka vetenskapliga råd från de relevanta behöriga myndigheterna för utformningen av dessa studier.

För Respivax, Lantigen B, Ismigen och Polyvaccinum påträffades inga uppgifter gällande behandling av luftvägsinfektioner, medan de tillgängliga uppgifterna för Broncho-Vaxom hade betydande metodologiska begränsningar och byggde på ett litet urval. Det slogs också fast att behandlingsindikationen inte var avsedd att ange en botande effekt, utan att läkemedlen snarare kan användas för att förebygga komplikationer i samband med luftvägsinfektioner eller för att förebygga uppkomst av ytterligare infektioner. Den vetenskapliga rådgivande gruppen fann även att det inte var vetenskapligt motiverat att extrapolera de kliniska effekterna vid användning som profylax av övre och nedre luftvägsinfektion till behandling av dessa infektioner, och vice versa, vilket CHMP höll med om. Efter att ha övervägt dessa klargöranden och beaktat frånvaron av uppgifter som visar på en klinisk effekt i en behandlingssituation fann CHMP att en behandlingsindikation för dessa läkemedel inte korrekt återger deras avsedda användning och att alla hänvisningar till effekter i egenskap av behandling därför bör strykas.

I vissa indikationer anges det att läkemedlen bara bör användas vid bakterieinfektioner. Det finns dock inga giltiga grunder till detta påstående, eftersom det inte gjordes någon diagnos av patogenen i de tillgängliga studierna. Med tanke på allvarlighetsgraden hos pneumoni fann CHMP vidare att en varning bör läggas till i produktresumén till alla produkter med den ospecificerade indikationen luftvägsinfektion, där man avråder från deras användning för att förebygga pneumoni på grund av avsaknad av uppgifter som visar på profylaktisk effekt vid denna typ av infektion.

Efter att ha granskat beredningarnas och läkemedelsformernas lämplighet att användas i de godkända pediatrika populationerna upp till 5 år fann CHMP att acceptansstudier bör utföras på barn under 5 år för Respivax, Buccalin, Ismigen och Polyvaccinum injektionsvätska, suspension. Den lägsta åldersgrupp som Luivac kan användas till (från 4 år) ska uttryckligen anges på alla produktinformationer i EU:s medlemsstater. Med tanke på Buccalin-tablettens storlek ska denna inte ges till barn under 2 års ålder. Indikationen bör ändras i enlighet med detta.

Slutligen noterade CHMP att Polyvaccinum-innehållande läkemedel innehåller fenol, som är ett hjälpämne som bör undvikas. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska senast under det första kvartalet 2022 registrera omformulerade produkter utan fenol.

Sammanfattningsvis finner CHMP att nytta-riskförhållandet för bakteriella lysat-baserade läkemedel för användning vid luftvägssjukdomar är oförändrat i en profylaktisk situation vad gäller de undergrupper

av återkommande luftvägsinfektioner som dessa läkemedel är godkända för. Detta förutsatt att deras effekt och säkerhet närmare karakteriseras till första kvartalet 2026 med hjälp av dubbelblinda, randomiserade kontrollerade prövningar av multicenter- och fas IV-typ, vid denna indikation, och att de överenskomna ändringarna i produktinformationen genomförs.

Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel

Skälen är som följer:

- Kommittén för humanläkemedel (CHMP) har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för bakteriella lysat-baserade läkemedel för användning vid luftvägssjukdomar.
- CHMP har övervägt samtliga data som lämnats in för bakteriella lysat-baserade läkemedel för användning vid luftvägssjukdomar. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen och under muntliga förklaringar, information som lämnats in av tredje part samt synpunkter från den vetenskapliga rådgivande gruppen för infektionsläkemedel.
- CHMP fann att de tillgängliga uppgifterna generellt uppvisar allvarliga begränsningar och inte ger robusta belägg för effekten av dessa läkemedel vid deras godkända indikationer. Begränsade data ger vissa belägg för olika grader av effekt vid användning som profylax av återkommande luftvägsinfektioner, beroende på produkt och åldersgrupp. Någon slutgiltig slutsats om effekten vid denna indikation kan dock inte dras.
- CHMP beaktade bristen på belägg för läkemedlens effekt i behandlingssituationer och att behandlingsindikationens ordalydelse inte återspeglade den avsedda kliniska användningen för denna indikation. Därför fann CHMP att behandlingsindikationen inte är lämplig och bör tas bort.
- CHMP beaktade även avsaknaden av belägg från kliniska studier för dessa läkemedels användning för att förebygga pneumoni, som är en allvarlig infektion, och fann därför att denna användning inte bör rekommenderas.
- CHMP fann att de granskade säkerhetsuppgifterna överensstämde med dessa produkters kända säkerhetsprofil.
- CHMP fann därför att nytta-riskförhållandet för bakteriella lysat-baserade läkemedel för användning vid luftvägssjukdomar är oförändrat i en profylaktisk situation förutsatt att läkemedlens effekt och säkerhet närmare karakteriseras genom en eller flera lämpliga dubbelblinda, randomiserade kontrollerade prövningar av multicenter- och fas IV-typ.

CHMP:s yttrande

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för bakteriella lysat-baserade läkemedel för användning vid luftvägssjukdomar är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen genomförs och de ovan nämnda villkoren uppfylls.

CHMP rekommenderar således ändring av villkoren för godkännandena för försäljning av bakteriella lysat-baserade läkemedel för användning vid luftvägssjukdomar.