Příloha II

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Přípravek Symbioflor 2 (bakterie *Escherichia coli* (buňky a autolyzát) a související názvy (Symbioflor 2) jsou probiotika obsahující živé bakterie *Escherichia coli*, které existují u člověka v normální střevní flóře. Přípravek Symbioflor 2 se skládá z 10 různých izolátů bakterie *Escherichia coli*, které jsou částečně autolyzovány a částečně ve formě živých bakterií. Přípravek Symbioflor 2 je v Evropské unii k dispozici v Rakousku (AT), Německu (DE) a Maďarsku (HU) jako léčivý přípravek, jehož výdej není vázán na lékařský předpis nebo je volně prodejný. Přípravek Symbioflor 2 se prodává v Německu od roku 1954 a v Rakousku od roku 1975.

Přípravek Symbioflor 2 se v současnosti užívá u těchto indikací:

- regulace imunitního systému, gastrointestinální poruchy, syndrom dráždivého tračníku (DE),
- funkční poruchy gastrointestinálního traktu a syndrom dráždivého tračníku (dráždivé střevo) (AT),
- regulace imunitního systému (imunoregulace): funkční poruchy gastrointestinálního systému (HU).

Rozhodnutí o registraci bylo v Rakousku uděleno v roce 2000 (obnoveno 12. února 2014) a v Maďarsku v roce 2003. Jelikož v Německu byl přípravek Symbioflor 2 na trhu ještě před zavedením německého zákona o léčivech v roce 1978, musel přípravek projít postupem obnovy podle § 105 německého zákona o léčivech, s cílem dosáhnout souladu registrace v Německu s legislativou Unie.

Německý příslušný vnitrostátní orgán v roce 2005 na základě dostupných údajů pro tehdy požadované indikace („funkční gastrointestinální poruchy", „syndrom dráždivého tračníku") žádost zamítl na základě toho, že nebyl dostatečně stanoven poměr přínosů a rizik. Po zamítnutí žádosti požádal držitel rozhodnutí o registraci o udělení německého vnitrostátního rozhodnutí o registraci na základě skutečnosti, že registrace již byla udělena v jiné zemi Evropské unie (Rakousko).

Proto dne 30. března 2016 Německo zahájilo postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádalo výbor CHMP o vyhodnocení poměru přínosů a rizik přípravku Symbioflor 2 v uvedených indikacích („funkční gastrointestinální poruchy", „syndrom dráždivého tračníku") a o vydání stanoviska, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem CHMP

Na podporu požadované indikace v léčbě syndromu dráždivého tračníku (IBS) byly předloženy v kontextu tohoto postupu přezkoumání dvě zprávy:

- opětovná analýza z roku 2005 analyzující výsledky studie z roku 1988 pod názvem „Účinnost a snášenlivost přípravku Symbioflor 2: Randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované hodnocení u 298 pacientů se syndromem dráždivého tračníku léčených kontinuálně po dobu 8 týdnů přípravkem Symbioflor 2 (klinická fáze IV). Doplňková integrační závěrečná zpráva z klinické studie PAZ 9527-5-S2 pro studii provedenou roce 1988 v Německu pod názvem „Schaffstein, W. a Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatros Gastroenterol, 1993" (Study S2)" a
- pozorovací neintervenční studie u 203 dětí a dospívajících provedená v letech 2007 až 2008 v Německu pod názvem „Účinnost a snášenlivost přípravku Symbioflor 2 u dětí se syndromem dráždivého tračníku".

Nebyla předložena žádná studie na podporu indikace v léčbě funkčních gastrointestinálních poruch.

Dne 13. ledna 2017 navíc byla svolána za tím účelem zřízená skupina odborníků, kde výbor CHMP požadoval zpětnou vazbu od odborníků z hlediska léčby IBS a specifických otázek týkajících se terapeutické úlohy přípravku Symbioflor 2.

Indikace při léčbě funkčních gastrointestinálních poruch

„Funkční gastrointestinální poruchy" jsou definovány jako heterogenní skupina jednotlivých onemocnění sahající od funkčních poruch jícnu, žaludku, střev, žlučových cest a pankreatu k funkčním poruchám anorektální oblasti, přičemž tato onemocnění mají široké spektrum odlišných základních patofyziologických mechanismů a symptomatických rysů, které vyžadují různé léčebné modality. Kromě údajů získaných u IBS nejsou k dispozici žádné údaje z kontrolované ani nekontrolované klinické studie ani z literatury, které by umožňovaly hodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravku Symbioflor 2 při léčbě těchto onemocnění. Vzhledem k heterogenitě onemocnění a k chybějícím údajům požádal výbor CHMP držitele rozhodnutí o registraci, aby předložil údaje na podporu této indikace. Držitel rozhodnutí o registraci takové údaje nepředložil a rozhodl se svou žádost stáhnout. Výbor CHMP vzal na vědomí odstranění indikace „funkční gastrointestinální poruchy" během tohoto postupu.

Indikace v léčbě syndromu dráždivého tračníku

IBS je onemocnění s vysokou prevalencí, přičemž se jedná o chronické onemocnění, které je nutné léčit dlouhodobě. Toto onemocnění není život ohrožující, ale může významně ovlivnit kvalitu života pacientů. I když nelze obecně konstatovat, zda probiotika v léčbě IBS účinkují či neúčinkují, zdá se, že specifické druhy či kmeny probiotik mohou být v léčbě specifických symptomů onemocnění potenciálně účinné. je nutné stanovit individuálně případ od případu, které druhy či kmeny jsou nejprospěšnější, přičemž mechanismus účinku probiotik zůstává spekulativní.

Hodnocení předložená ve zprávě ze studie S2 (1989) založená na primárním koncovém ukazateli „celkové hodnocení" účinnosti zkoušejícím na konci hodnocení prokázala, že přípravek Symbioflor 2 podávaný po dobu 8 týdnů má u většiny hodnocených koncových ukazatelů lepší výsledky než placebo. Celkově hodnocení předložená držitelem rozhodnutí o registraci naznačují, že pokles skóre symptomů byl u přípravku Symbioflor 2 významnější než v rameni s placebem.

Ve zprávě z opětovného hodnocení studie S2 (2005) byly koncové ukazatele znovu definovány, přičemž byly kombinovány parametry z pacientova hodnocení spontánních symptomů a koncové ukazatele založené na lékařské prohlídce. Nově definované koncové body v tomto opakovaném hodnocení byly posuzovány s využitím adekvátní statistické metodologie a byly striktní z hlediska úspěchu léčby, protože za respondenty byli označeni pouze pacienti, u kterých symptomy vymizely. Analýzy prokázaly statisticky významnou nadřazenost aktivní léčby proti placebu u téměř všech hodnocených koncových ukazatelů. Nálezy byly konzistentní napříč různými věkovými podskupinami a podskupinami pohlaví.

Výbor CHMP dále konstatoval, že výsledky pozorovací studie u dětí starších 4 let s IBS naznačují možnou účinnost přípravku Symbioflor 2.

Ačkoli byla studie S2 provedena před vydáním požadavků současného pokynu „Pokyn pro hodnocení léčivých přípravků k léčbě syndromu dráždivého tračníku" (CPMP/EWP/785/97) nebo předtím, než začala platit předchozí doporučení výboru CHMP ohledně IBS, nebyly v původním protokolu studie S2 definovány primární koncové ukazatele, ani nebyla plánována statistická analýza. Hodnocení výsledků bylo deskriptivní, a není proto možné stanovit, zda byly rozdíly v účinnosti mezi přípravkem Symbioflor 2 a placebem statisticky odlišné a klinicky významné. K dalšímu zkreslení mohlo dojít na základě různých dalších nedostatků, ke kterým došlo při realizaci studie S2, včetně skutečnosti, že koncový ukazatel byl výhradně založen na týdenním hodnocení zkoušejícím namísto samostatného hodnocení užití přípravku Symbioflor 2 pacientem. Vzhledem k tomu, že chyběla zaváděcí fáze studie i specifická zařazovací kritéria, nebylo také dostatečně jisté, že populace pacientů opravdu trpěla IBS. Výbor CHMP byl dále toho názoru, že lze zpochybnit přiměřenost kritéria globálního hodnocení definovaného držitelem rozhodnutí o registraci pro hodnocení účinnosti přípravku Symbioflor 2 v léčbě IBS oproti specifičtějšímu, lépe měřitelnému a méně subjektivnímu hodnocení změn abnormalit ve stolici a bolesti.

Ačkoli výsledky studie S2 ukazují na možnou účinnost přípravku Symbioflor 2 v léčbě IBS, byla mezi centry pozorována značná neobjasněná heterogenita co do léčebného účinku a míry odpovědi. Zatímco několik center nehlásilo ani jednoho respondenta, celkové výsledky byly řízeny jediným centrem. Po vyloučení tohoto centra byl pozorován statisticky významný vliv tohoto centra a u obou proměnných na společném základě i u koncového ukazatele celkového hodnocení lékařem byla pozorována ztráta statistické významnosti. Možné nesrovnalosti v provádění studie navíc vyvolávají pochybnosti ohledně integrity údajů: například u dvou center byly podle protokolu studie návštěvy všech pacientů kromě jednoho zaznamenány v přesně stejných intervalech během celého trvání studie, přičemž jedním z časových údajů byl i státní svátek. Zdrojové údaje již však nejsou k dispozici.

V roce 2005 se držitel rozhodnutí o registraci rozhodl místo provedení nové studie v souladu s tehdy platným „Pokynem pro statistické zásady klinických hodnocení" (CPMP/ICH/363/96) provést opětovné post-hoc hodnocení studie S2, tj. stanovit definici primární hypotézy, odpovídající plán hodnocení a metody statistické analýzy při plné znalosti výsledků. Taková opětovná analýza při plné znalosti výsledků s sebou nese riziko zavedení zkreslení, které může narušovat integritu studie.

Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že nelze vyloučit možnost, že závažné zkreslení vedlo ke snížení validity výsledků této studie. Výbor CHMP dále konstatoval, že na základě údajů ze studie S2 nebyla stanovena dlouhodobá účinnost přípravku Symbioflor 2 užívaného déle než po dobu 8 týdnů léčby.

Navíc je třeba konstatovat, že hodnota pozorovací studie u dětí a dospívajících pro stanovení účinnosti přípravku je v této populaci pacientů omezená. Údaje nebyly kontrolovány, a neberou tak při hodnocení poměru přínosů a rizik přípravku Symbioflor 2 v úvahu příspěvek spontánních fluktuací symptomů IBS nebo odpověď na placebo. Pro průkaz účinnosti přípravku Symbioflor 2 v této populaci pacientů by bylo nutné prospektivní, dvojitě zaslepené, randomizované a placebem kontrolované hodnocení podle pokynu CPMP/EWP/785/97 platného v čase provádění studie. Výbor CHMP dospěl k závěru, že studii nelze považovat za adekvátně podporující indikaci přípravku Symbioflor 2 v této věkové skupině. Vzhledem k tomu, že držitel rozhodnutí o registraci nepředložil relevantní údaje a vzhledem k nejistotě ohledně důkazů účinnosti ze studie S2, dospěl výbor CHMP k závěru, že tyto výsledky nelze extrapolovat od dospělých na děti či na dospívající. Souhrn údajů o přípravky byl pozměněn, aby zohledňoval, že účinnost u dětí nebyla stanovena.

Celkově vzhledem k tomu, že neexistuje platné statistické hodnocení a vzhledem k riziku zkreslení a malému množství elementů podporujících robustnost a sílu výsledků (přičemž důkazy jsou založeny na jediném základním hodnocení) nebyl výbor CHMP schopen s jistotou odvodit závěr s ohledem na účinnost přípravku Symbioflor 2 u IBS nebo podtypů IBS. Na základě těchto skutečností a vzhledem k tomu, že neexistují nové údaje od doby výchozího rozhodnutí o registraci, považuje výbor CHMP za nutné, aby informace o přípravku zahrnovaly informace o tomto procesu přezkoumání. Výbor CHMP dále požádal, aby držitel rozhodnutí o registraci provedl správně navrženou a adekvátně rozsáhlou multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii účinnosti z období po uvedení přípravku na trh umožňující analýzy relevantních subpopulací s cílem zhodnotit účinnost přípravku Symbioflor 2 v léčbě IBS u obecné formy i podtypů onemocnění, např. IBS C a IBS D a v závislosti na pohlaví či závažnosti onemocnění, a rovněž zhodnotit přetrvávání účinnosti a potvrdit účinnost přípravku Symbioflor 2 u IBS.

V programu klinického vývoje bylo ve studii S2 u 79 pacientů ve skupině s přípravkem Symbioflor 2 hlášeno celkem 50 nežádoucích lékových reakcí a 44 reakcí ve skupině s placebem. Nežádoucí účinky byly obecně benigní povahy a byly většinou omezeny na gastrointestinální trakt (např. bolest břicha a nauzea) nebo souvisely s výskytem kožních eflorescencí. Relativně benigní bezpečnostní profil potvrzují údaje z období po uvedení přípravku na trh.

V pozorovací studii prováděné u dětí a dospívajících nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky. Výbor CHMP byl toho názoru, že z důvodu základního onemocnění a bez ohledu na bezpečnostní profil

přípravku Symbioflor 2 se dalo očekávat, že v této studii bude hlášen významný počet nežádoucích účinků. Tuto studii tedy nelze považovat za přínosnou z hlediska dalšího stanovení bezpečnostního profilu přípravku Symbioflor 2.

Výbor CHMP konstatoval, že v rámci programu klinického vývoje nejsou k dispozici žádné údaje pro léčbu přesahující 8 týdnů. Ze zkušeností po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno do systému Eudravigilance pouze 18 nežádoucích účinků přípravku Symbioflor 2. Ty se týkaly léčby IBS a dalších funkčních gastrointestinálních poruch, a to i přes významnou expozici po dobu několika desetiletí prodeje a spuštění systému farmakovigilance držitelem rozhodnutí o registraci na začátku roku 2000. V závěru výbor CHMP konstatoval, že celkový počet hlášení byl nízký a podle Weberova efektu je během doby pravděpodobný pokles hlášení nežádoucích účinků. Je tedy nepravděpodobné, že údaje z období po uvedení přípravku na trh poskytnou významné další informace o bezpečnostním profilu přípravku Symbioflor 2 v léčbě IBS. Celkově je výbor CHMP toho názoru, že ačkoli hlášení mohlo být suboptimální a s ohledem na plnou charakteristiku profilu bezpečnosti a zejména dlouhodobého profilu bezpečnosti přetrvává nejistota ohledně povahy a frekvence nežádoucích účinků objevujících se u přípravku Symbioflor 2, nenaznačila analýza údajů o bezpečnosti konkrétní rizika. Je nicméně nutné uvážit nepřímá rizika spojená s užíváním potenciálně neúčinné léčby IBS s ohledem na pokračující narušení kvality života a možné souvislosti s ohledem na pracovní chování a chování pacienta při vyhledávání lékařské péče.

Výbor CHMP souhlasí s návrhem držitele rozhodnutí o registraci pozměnit informace o přípravku tak, aby obsahovaly informace o tomto přezkoumání, a dospěl k závěru, že vzhledem k dlouhé přítomnosti na trhu a malému množství hlášených nežádoucích lékových reakcí se očekává, že bezpečnostní profil přípravku Symbioflor 2 je obecně benigní.

Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP

Vzhledem k tomu, že

- výbor CHMP zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro přípravek Symbioflor 2 (bakterie *Escherichia coli* (buňky a autolyzát)) a související názvy (Symbioflor 2);
- výbor CHMP přezkoumal veškeré dostupné údaje z klinických studií, publikované literatury, zkušenosti z období po uvedení přípravku na trh, včetně odpovědí a sdělení předložených písemně držitelem rozhodnutí o registraci, týkající se účinnosti a bezpečnosti přípravku Symbioflor 2 v navrhovaných indikacích a konzultoval i názory speciálně zřízené skupiny odborníků ve věci přípravku Symbioflor 2;
- výbor CHMP považuje „funkční gastrointestinální poruchy“ za heterogenní skupinu jednotlivých chorob s řadou různých základních patofyziologických mechanismů a symptomů, které vyžadují různé léčebné postupy. výbor CHMP vzal na vědomí návrh držitele rozhodnutí o registraci tuto indikaci odstranit, protože vzhledem k absenci jakýchkoli údajů na podporu léčby funkčních gastrointestinálních poruch nelze stanovit příznivý poměr přínosů a rizik přípravku Symbioflor 2;
- výbor CHMP byl toho názoru, že ačkoli se zdá, že výsledky studie S2 naznačují možnou účinnost přípravku Symbioflor 2 u IBS u dospělých pacientů, nelze vyloučit, že došlo k významnému zkreslení, které narušuje validitu výsledků. Vzhledem k tomu, že chybí platné statistické hodnocení a vzhledem k malému množství elementů, které přispívají k robustnosti a síle výsledků, nemůže výbor CHMP odvodit spolehlivé závěry ohledně účinnosti přípravku Symbioflor 2, ani nemůže stanovit, zda je přípravek Symbioflor v léčbě obecné formy IBS nebo jednotlivých podtypů účinný. Výbor CHMP nicméně dospěl k závěru, že od doby výchozího rozhodnutí o registraci přípravku

Symbioflor 2 k léčbě dospělých pacientů s IBS se nevyskytly nové faktory, které by vyžadovaly změnu v poměru přínosů a rizik;

- výbor CHMP dále konstatoval, že výsledky pozorovací studie u dětí starších 4 let s IBS naznačují možnou účinnost přípravku Symbioflor 2. Údaje nicméně nebyly kontrolovány. Hodnota pozorovací studie pro objasnění účinnosti přípravku v této populaci pacientů je omezená, a výbor CHMP proto dospěl k závěru, že tato studie nemůže být považována za adekvátní z hlediska podpory účinnosti přípravku Symbioflor 2 v této věkové skupině. vzhledem k tomu, že držitel rozhodnutí o registraci nepředložil žádné relevantní údaje na podporu pediatrického použití a vzhledem k nejistotě ohledně poměru přínosů a rizik ve studii S2 provedené pouze u dospělých pacientů, dospěl výbor CHMP k závěru, že extrapolace údajů od dospělých na děti či dospívající není odůvodněná. V této souvislosti je souhrn údajů o přípravku pozměněn, aby zohlednil skutečnost, že účinnost u dětí nebyla stanovena;
- vzhledem k omezením stanoveného profilu účinnosti přípravku Symbioflor 2 požaduje výbor CHMP, aby držitel rozhodnutí o registraci provedl správně navrženou a adekvátně rozsáhlou multicentrickou, dvojitě zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii pro období po získání rozhodnutí o registraci, která umožní analýzy odpovídajících subpopulací s cílem potvrdit účinnost přípravku Symbioflor 2 v léčbě IBS obecně i u různých podtypů onemocnění, např. IBS C a IBS D, v závislosti na pohlaví či závažnosti onemocnění, a zohlední přetrvávání účinnosti s cílem potvrdit účinnost přípravku Symbioflor 2 u IBS;
- vzhledem k dostupným údajům o bezpečnosti z klinického hodnocení a zkušenostem z období po uvedení přípravku Symbioflor 2 na trh dospěl výbor CHMP k závěru, že prokázaná rizika jsou celkově nízká.

Stanovisko výboru CHMP

Na základě přezkoumání veškerých dostupných údajů v rámci tohoto postupu podle článku 31 dospěl výbor CHMP k závěru, že od doby udělení rozhodnutí o registraci přípravku Symbioflor 2 (bakterie *Escherichia coli* (buňky a autolyzát)) a souvisejících názvů se nevyskytly nové skutečnosti, a předchozí závěr příslušných vnitrostátních orgánů ohledně příznivého poměru přínosů a rizik tak zůstává nezměněn. Výbor CHMP doporučil změny v informacích o přípravku a vzhledem k omezenému charakteru v současnosti dostupných údajů o účinnosti přípravku Symbioflor 2 při léčbě syndromu dráždivého tračníku (IBS) je výbor CHMP toho názoru, že by měla být provedena studie účinnosti v období po uvedení přípravku na trh. Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek udělení rozhodnutí o registraci.