

**II pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

*Symbioflor 2* (*Escherichia coli* baktērijas (šūnas un autolizāts)) un sinonīmiskie nosaukumi (*Symbioflor 2*) ir probiotisko baktēriju preparāts, kas satur dzīvās *Escherichia coli* baktērijas, kas cilvēku organismā eksistē normālā zarnu florā. *Symbioflor 2* sastāv no 10 dažādiem *Escherichia coli* izolātiem, kas ir daļēji autolizēti un daļēji atrodami dzīvās baktērijās. Zāles *Symbioflor 2* ir pieejamas Eiropas Savienībā (ES) Austrijā (AT), Vācijā (DE) un Ungārijā (HU) kā zāles, kas iegādājamas bez receptes. Zāles *Symbioflor 2* tiek pārdotas Vācijā kopš 1954. gada un Austrijā kopš 1975. gada.

Zāles *Symbioflor 2* šobrīd lieto šādām indikācijām:

- imūnsistēmas, kuņģa-zarnu trakta traucējumu, kairinātu zarnu sindroma (DE) regulēšana;
- kuņģa-zarnu trakta un kairinātu zarnu sindroma (kairinātas resnās zarnas) funkcionālie traucējumi (AT);
- imūnsistēmas regulēšana: kuņģa-zarnu trakta funkcionālie traucējumi (HU).

Reģistrācijas apliecības tika attiecīgi piešķirtas Austrijā 2000. gadā (atjaunota 2014. gada 12. februārī) un Ungārijā (HU) 2003. gadā. Tā kā Vācijā zāles *Symbioflor 2* sāka tirgot, pirms 1978. gadā stājās spēkā Vācijas Zāļu likums, zālēm *Symbioflor 2* veica pārreģistrācijas procedūru saskaņā ar Vācijas Zāļu likuma 105. pantu, lai reģistrācija Vācijā atbilstu Eiropas Savienības tiesību aktiem.

2005. gadā, ņemot vērā pieprasīto indikāciju (funkcionālie kuņģa-zarnu trakta traucējumi, kairinātu zarnu sindroms) pieejamo pierādījumu novērtējumu, Vācijas valsts kompetentā iestāde atteica reģistrāciju, jo nebija atbilstīgi izveidota pozitīva ieguvumu-riska attiecība. Pēc reģistrācijas atteikuma reģistrācijas apliecības īpašnieks (MAH) pieprasīja piešķirt Vācijas nacionālo reģistrācijas apliecību, ņemot vērā to, ka reģistrācijas apliecība jau ir piešķirta citā Eiropas Savienības valstī (Austrijā).

2016. gada 30. martā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu Vācija uzsāka pārvērtēšanas procedūru un pieprasīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP) izvērtēt *Symbioflor 2* pieprasīto indikāciju (funkcionālie kuņģa-zarnu trakta traucējumi, kairinātu zarnu sindroms) ieguvumu un riska attiecību un sniegt atzinumu, vai reģistrācijas apliecības būtu jā saglabā, jāmaina, to darbība jāaptur uz laiku vai pilnībā.

### CHMP zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Šīs pārvērtēšanas procedūras kontekstā tika iesniegti divi tālāk norādītie pārskati, kas pamato pieprasīto indikāciju kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā.

- 2005. gada atkārtota analīze 1988. gada pētījumam "Symbioflor 2 iedarbīgums un panesamība: Randomizēts, daudzcentru, dubultakls, placebo kontrolēts pētījums 298 pacientiem ar kairinātu zarnu sindromu, kas nepārtraukti ārstēti 8 nedēļas ar *Symbioflor 2* (IV klīniskā fāze). Papildu integrētā klīniskā pētījuma galējais pārskats PAZ 9527-5-S2", kas veikts Vācijā ar nosaukumu "Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. *Jatros Gastroenterol*, 1993" (turpmāk tekstā — pētījums S2)", un
- neinvazīvs novērojumpētījums 203 bērniem un pusaudžiem, kas veikts Vācijā no 2007. gada līdz 2008. gadam, ar nosaukumu "Symbioflor 2 iedarbīgums un panesamība bērniem ar kairinātu zarnu sindromu".

Netika iesniegts neviens pētījums, kas pamatotu funkcionālu kuņģa-zarnu trakta traucējumu ārstēšanu.

Turklāt 2017. gada 13. janvārī tika sasaukta īpaša ekspertu grupa; CHMP pieprasīja atzinumu konkrētos jautājumos no ekspertiem par *Symbioflor 2* terapeitisko lomu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā.

## **Funkcionālo kuņģa-zarnu trakta traucējumu ārstēšanas indikācija**

Indikācija "funkcionālie kuņģa-zarnu trakta traucējumi" definē heterogēnu slimību grupu — no funkcionāliem oezofageāliem, gastrīta, zarnu, žultsvadu, aizkuņģa dziedzera traucējumiem līdz funkcionāliem anorektāliem traucējumiem — ar plašu dažādu pamatojošu patofizioloģiju un simptomu klāstu, kam nepieciešamas dažādas terapijas modalitātes. Izņemot datus par kairinātu zarnu sindromu, nav pieejami dati par kontrolētiem vai nekontrolētiem klīniskajiem pētījumiem vai literatūras dati, lai varētu novērtēt *Symbioflor 2* iedarbīgumu un drošumu šo slimību ārstēšanā. Norādot slimības heterogenitāti un datu trūkumu, CHMP lūdza reģistrācijas apliecības īpašniekam iesniegt pierādījumus, kas pamatotu šo indikāciju. MAH neuzrādīja šādus datus un nolēma atsaukt šo indikāciju. CHMP šīs procedūras laikā apstiprināja indikācijas "funkcionālie kuņģa-zarnu trakta traucējumi" dzēšanu.

## **Kairinātu zarnu sindroma ārstēšanas indikācija**

Kairinātu zarnu sindroms ir ļoti izplatīta slimība un hronisks stāvoklis, kas jāārstē ilgstoši. Šī slimība neapdraud dzīvību, bet var ievērojami ietekmēt pacientu dzīves kvalitāti. Lai gan nevar vispārīgi apgalvot, ka probiotisko baktēriju preparāts ir/nav iedarbīgs kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā, izskatās, ka konkrētas probiotisko baktēriju sugas vai celmi potenciāli var būt efektīvi noteiktu slimības simptomu ārstēšanā. Sugas un celmi, kas sniedz ieguvumu, ir jānosaka katrā gadījumā atsevišķi, un probiotisko baktēriju preparāta darbības mehānisms joprojām ir pieņēmu līmenī.

Pētījuma S2 (1989. gads) pārskatā sniegtajā novērtējumā, ņemot vērā pētījuma beigās pētnieka uzrādīto iedarbīguma vispārīgā novērtējuma primāro kritēriju, tika uzrādīts, ka zālēm *Symbioflor 2*, kas lietotas 8 nedēļas, bija labāki rezultāti nekā placebo vairumam novērtēto kritēriju. Kopumā reģistrācijas apliecības īpašnieka uzrādītajā novērtējumā tika apliecināts, ka simptomu rādītāja samazinājums bija nozīmīgāks *Symbioflor 2* grupai nekā placebo grupai.

Pētījuma S2 (2005. gads) pārvērtēšanas pārskatā kritēriji tika atkārtoti definēti, apvienojot pacientu spontānu simptomu novērtējuma parametrus ar kritērijiem, kas balstīti uz ārsta veikto medicīnisko pārbaudi. Šajā pārvērtēšanā no jauna definētie primārie kritēriji tika novērtēti ar atbilstošu statistikas metodoloģiju un bija stingri attiecībā uz terapijas sekmīgu iznākumu, jo tikai pacienti pilnībā bez simptomiem tika uzskatīti par "reaģējušajiem pacientiem". Gandrīz visiem novērtētajiem kritērijiem analizēs tika uzrādīta aktīvās terapijas statistikas ievērojams pārkums pār placebo. Konstatējumi pēc vecuma un dzimuma apakšgrupām bija konsekventi.

CHMP arī norādīja, ka novērojumpētījuma bērniem, kas vecāki par 4 gadiem un kas slimo ar kairinātu zarnu sindromu, rezultāti uzrādīja *Symbioflor 2* iespējamo iedarbīgumu.

Lai gan pētījums S2 tika veikts, pirms stājās spēkā pašreizējās kairinātu zarnu sindroma vadlīnijas "Vadlīnijas par kairinātu zarnu sindroma terapijas zāļu novērtējumu" (CPMP/EWP/785/97) prasības vai iepriekšējais CHMP apsvēruma par kairinātu zarnu sindromu, pētījuma S2 sākotnējā protokolā netika definēts primārais kritērijs, nedz tika plānota statistikas analīze. Rezultātu novērtējums bija aprakstošs, un tāpēc pēc tā nevarēja secināt, vai iedarbīguma atšķirība starp *Symbioflor 2* un placebo statistiski atšķīrās un bija klīniski nozīmīga. Papildu novirzes varēja tikt ieviestas ar dažādiem citiem trūkumiem, kas konstatēti pētījuma S2 izpildes laikā, tostarp fakts, ka kritērijs tika balstīts tikai un vienīgi uz pētnieka iknedēļas novērtējumu, nevis pacientu, kas patiesībā lietoja *Symbioflor 2*, pašnovērtējumu. Tā kā iztrūka ievadfāzes un konkrēti iekļaušanas kritēriji, nebija pietiekamas pārlicības, ka pacientu populācija tiešām slimoja ar kairinātu zarnu sindromu. Turklāt CHMP uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka definētā vispārīgās novērtēšanas kritērija, kas paredzēts *Symbioflor 2* iedarbīguma novērtējumam kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā, piemērotība bija apšaubāma salīdzinājumā ar konkrētāku, precīzāk nosakāmu un mazāk subjektīvu izkārņījumu izmaiņu novērtējumu saistībā ar patoloģijām un sāpēm.

Lai gan pētījuma S2 rezultāti norāda iespējamo *Symbioflor 2* iedarbīgumu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā, starp centriem novēroja lielu nenoskaidrotu heterogenitāti attiecībā uz terapijas iedarbīgumu un atbildes reakciju. Lai gan vairākos centros netika ziņots par nevienu reaģējušo pacientu, vispārīgie rezultāti tika apkopoti no viena centra. Ja izslēdz šo konkrēto centru, tika novērota statistiski nozīmīga centra ietekme un tika pazuadēts statistikas nozīmīgums gan primārajiem mainīgajiem, gan ārsta vispārīgās novērtēšanas kritērijiem. Turklāt iespējamās pētījuma izpildes neregularitātes radīja šaubas par datu integritāti: piemēram, atbilstoši pētījuma protokolam diviem centriem visu pacientu, izņemot vienu, vizītes tika uzrādītas precīzā intervālā visā pētījuma laikā, kad viens no datumiem bija brīvdiena. Tomēr avota dati vairs nav pieejami.

2005. gadā tā vietā, lai veiktu jaunu pētījumu, kas būtu saskaņā ar tajā brīdī spēkā esošo "Piezīmi par vadlīnijām saistībā ar klīnisko pētījumu statistikas principiem" (CPMP/ICH/363/96), reģistrācijas apliecības īpašnieks izlēma veikt pētījuma S2 retrospektīvo pārvērtēšanu, t. i., izveidot primārās hipotēzes definīciju, atbilstošu novērtēšanas plānu un statistikas analīžu metodes, pilnībā apzinot rezultātus. Šāda atkārtota analīze, pilnībā apzinot rezultātus, ietver risku radīt novirzes, kas var negatīvi ietekmēt pētījuma integritāti.

Tāpēc CHMP secināja, ka nevar izslēgt iespēju, ka ievērojama novirze varēja negatīvi ietekmēt šī pētījuma rezultātu derīgumu. Turklāt CHMP norādīja, ka ar pētījumā S2 iegūtajiem datiem nevarēja apliecināt *Symbioflor 2* ilgtermiņa iedarbīgumu terapijā, kas pārsniegtu 8 nedēļas.

Visbeidzot, novērojumpētījuma bērniem un pusaudžiem vērtība, ar ko pamatot zāļu iedarbīgumu šajā pacientu populācijā, ir ierobežota. Dati netika kontrolēti, un tāpēc tie nav nozīmīgi kairinātu zarnu sindroma simptomu spontānu svārstību noteikšanā un placebo reakcijas noteikšanā, novērtējot *Symbioflor 2* ieguvumu un riska attiecību. Lai noteiktu *Symbioflor 2* iedarbīgumu šajā pacientu populācijā, būtu jāveic prospektīvs, dubultakls, randomizēts un placebo kontrolēts pētījums saskaņā ar pētījuma izpildes laikā spēkā esošajām vadlīnijām CPMP/EWP/785/97. CHMP secināja, ka šis pētījums nevar atbilstīgi pamatot *Symbioflor 2* indikāciju šajā vecuma grupā. Tā kā reģistrācijas apliecības īpašnieks nav iesniedzis atbilstošus datus un pastāv neskaidrības par iedarbīguma pierādījumiem pētījumā S2, CHMP secināja, ka šos rezultātus nevar ekstrapolēt no pieaugušo pacientu grupas pediatrijas vai jauniešu populācijai. Zāļu apraksta saturs tika mainīts, lai atspoguļotu, ka iedarbīgums bērniem nav noteikts.

Kopumā, tā kā trūkst derīga statistiska novērtējuma, pastāv novirzes risks un nepietiekams elementu skaits, kas varētu pamatot rezultātu pareizību un pamatotību (pierādījumi ir balstīti uz vienu centrālo pētījumu), CHMP nevarēja pārliecinoši izdarīt secinājumu par *Symbioflor 2* iedarbīgumu kairinātu zarnu sindroma vai tā apakštipu ārstēšanā. Ņemot to vērā un apsverot jaunu datu trūkumu kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības, CHMP uzskatīja, ka zāļu aprakstā ir jāveic izmaiņas, lai iekļautu šajā pārskatā minēto informāciju. Turklāt CHMP pieprasīja reģistrācijas apliecības īpašniekam veikt labi izplānotu un atbilstoši pamatotu daudzcentru, dubultaklu, randomizētu, placebo kontrolētu pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu, kurā pēc atbilstošām apakšpopulāciju analīzēm varētu novērtēt *Symbioflor 2* iedarbīgumu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā, vispārīgi salīdzinot ar tādiem slimības apakštipiem kā C kairinātu zarnu sindromu vai D kairinātu zarnu sindromu, dzimumu, slimības nopietnības pakāpi, kā arī noteiktu iedarbīguma ilgspēju, lai apstiprinātu *Symbioflor 2* iedarbīgumu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā.

Pētījuma S2, kurā piedalījās 79 pacienti, klīniskās izstrādes programmā *Symbioflor 2* grupā ziņoja par 50 nevēlamām zāļu blakusparādībām, bet placebo grupā — par 44 nevēlamām zāļu blakusparādībām. Kopumā šīs nevēlamās blakusparādības pēc būtības bija labdabīgas un galvenokārt attiecināmas uz kuņģa-zarnu traktu (piemēram, sāpes vēderā, nelabums) vai saistītas ar izsitumiem ādā vai gļotādā. Pēcreģistrācijas dati pamatoja šo relatīvi labdabīgo drošuma profilu.

Novērojumpētījumā, kurā piedalījās bērni un pusaudži, netika ziņots par nevēlamām blakusparādībām. CHMP uzskatīja, ka paredzams — šajā pētījumā varētu tikt ziņots ievērojams nevēlamo blakusparādību skaits pamatslimības dēļ neatkarīgi no *Symbioflor 2* drošuma profila. Tāpēc nevar uzskatīt, ka šī pētījuma datus varētu izmantot turpmākajai *Symbioflor 2* drošuma profila izveidei.

CHMP norādīja, ka klīniskās izstrādes programmā nebija pieejami dati par ārstēšanu, kas pārsniegtu 8 nedēļas. Pēcregistrācijas posmā EudraVigilance datu bāzē saistībā ar *Symbioflor 2* ir veikti ieraksti tikai par 18 nevēlamām blakusparādībām, kas ir attiecināmas gan uz kairinātu zarnu sindroma, gan citu funkcionālo kuņģa-zarnu trakta traucējumu ārstēšanu, neskatoties uz šo zāļu lietošanu jau vairākas desmitgades un kopš 2000. gada sākumā reģistrācijas apliecības īpašnieka ieviesto farmakovigilances sistēmu. Visbeidzot, CHMP norādīja, ka ziņojumu kopējais skaits bija zems un atbilstīgi Vēbera efektam laika gaitā, visticamāk, samazināsies ziņoto nevēlamo blakusparādību skaits. Tāpēc maz ticams, ka pēcregistrācijas dati varētu sniegt ievērojamu turpmāko informāciju par *Symbioflor 2* drošuma profilu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā. Vispārīgi CHMP uzskatīja, ka, lai gan ziņošana var nebūt pietiekama un joprojām ir neskaidrības par *Symbioflor 2* radīto nevēlamo blakusparādību būtību un biežumu, ar ko varētu pilnībā raksturot zāļu drošuma profilu un jo īpaši zāļu ilgtermiņa drošuma profilu, drošuma datu analīze nerādīja kādas īpašas bažas. Tomēr ir jāapsver netiešais risks, kas saistīts ar iespējami neefektīvu zāļu lietošanu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā, turpinot pasliktināt dzīves kvalitāti un radot iespējamās sekas, kas var kaitēt darba izpildei un radīt nepieciešamību pēc veselības aprūpes pakalpojumu meklēšanas.

CHMP piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteikumam zāļu aprakstā iekļaut šī pārskata informāciju un secināja, ka, apsverot zāļu ilgo pieejamību tirgū un ierobežoto ziņoto nevēlamo blakusparādību skaitu, paredzams, ka *Symbioflor 2* drošuma profils ir labdabīgs.

## **Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinuma pamatojums**

Tā kā:

- CHMP apsvēra procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu zālēm *Symbioflor 2* (*Escherichia coli* baktērijas (šūnas un autolizāts)) un sinonīmiskajiem nosaukumiem (*Symbioflor 2*);
- CHMP pārskatīja visus pieejamos datus no klīniskajiem pētījumiem, publicētās literatūras, pēcregistrācijas pieredzes, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieka rakstiskā formā iesniegtās atbildes un saraksti par *Symbioflor 2* iedarbīgumu un drošumu ieteiktajās indikācijās, kā arī īpašās ekspertu grupas pārdomas un viedokli par *Symbioflor 2*;
- CHMP uzskatīja, ka indikācija "funkcionālie kuņģa-zarnu trakta traucējumi" ir heterogēna slimību grupa ar plašu dažādu pamatojošu patofizioloģiju un simptomu klāstu, kam nepieciešamas dažādas terapijas modalitātes. CHMP apstiprināja reģistrācijas apliecības īpašnieka ieteikumu dzēst šo indikāciju, jo, tā kā trūkst datu, kas pamatotu funkcionālo kuņģa-zarnu trakta traucējumu ārstēšanu, nevarēja izveidot pozitīvu *Symbioflor 2* ieguvumu un riska attiecību;
- CHMP uzskatīja, ka, lai gan šķita, ka pētījuma S2 rezultāti norāda uz iespējamu *Symbioflor 2* iedarbīgumu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā pieaugušajiem, nevarēja izslēgt iespējamību, ka ir radusies ievērojama novirze, kas negatīvi ietekmē rezultātu derīgumu. Turklāt, tā kā trūkst derīgu statistisku novērtējumu un pastāv nepietiekams elementu skaits, kas varētu pamatot rezultātu pareizību un pamatotību, CHMP uzskatīja, ka nevar ne izdarīt uzticamus secinājumus par *Symbioflor 2* iedarbīgumu, ne noteikt, vai *Symbioflor 2* ir iedarbīgas kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā kopumā vai kādā no kairinātu zarnu sindromu apakštipiem. Tomēr CHMP secināja, ka

nebija jaunu elementu, kas varētu izmainīt izveidoto ieguvumu un riska attiecību kopš sākotnējās *Symbioflor 2* reģistrācijas apliecības pieaugušajiem kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā;

- *CHMP* arī norādīja, ka novērojumpētījuma bērniem, kas vecāki par 4 gadiem un kas slimo ar kairinātu zarnu sindromu, rezultāti uzrādīja *Symbioflor 2* iespējamo iedarbīgumu. Tomēr dati netika kontrolēti. Novērojumpētījuma vērtība, ar ko pamatot zāļu iedarbīgumu pacientu populācijā, ir ierobežota, un tāpēc *CHMP* secināja, ka šo pētījumu nevar uzskatīt par pietiekami pamatojošu *Symbioflor 2* iedarbīgumam šajā vecuma grupā. Tā kā reģistrācijas apliecības īpašnieks nav iesniedzis datus, kas pamatotu lietošanu pediatrijas populācijā un pastāv neskaidrības par tikai pieaugušajiem veiktā pētījuma S2 ieguvumu un riska attiecību, *CHMP* secināja, ka nav pamatota rezultātu ekstrapolācija no pieaugušo pacientu grupas pediatrijas vai jauniešu populācijai. Attiecībā uz šo zāļu apraksta saturs tika atjaunināts, lai atspoguļotu, ka iedarbīgums bērniem nav noteikts;
- apstiprinot *Symbioflor 2* izveidotā iedarbīguma profila ierobežojumus, *CHMP* pieprasīja reģistrācijas apliecības īpašniekam veikt labi izplānotu un atbilstoši pamatotu daudzcentru, dubultaklu, randomizētu, placebo kontrolētu pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījumu, kurā pēc atbilstošām apakšpopulāciju analizēm varētu novērtēt *Symbioflor 2* iedarbīgumu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā, vispārīgi salīdzinot ar tādiem slimības apakštīpiem kā C kairinātu zarnu sindromu vai D kairinātu zarnu sindromu, dzimumu, slimības nopietnības pakāpi, kā arī noteiktu iedarbīguma ilgspēju, lai apstiprinātu *Symbioflor 2* iedarbīgumu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā;
- apsverot pieejamos drošuma datus no klīniskā pētījuma un pēcreģistrācijas pieredzi ar *Symbioflor 2*, *CHMP* secināja, ka uzrādītais risks kopumā bija zems.

#### **CHMP atzinums**

Ņemot vērā visus pārskatītos datus saskaņā ar 31. panta procedūru, *CHMP* secināja, ka nav jaunu elementu kopš *Symbioflor 2* (*Escherichia coli* baktērijas (šūnas un autolizāts)) un sinonīmisko nosaukumu reģistrācijas apliecības piešķiršanas, un tāpēc valsts kompetento iestāžu iepriekšējais secinājums par pozitīvu ieguvumu un riska attiecību paliek nemainīgs. *CHMP* ieteica veikt izmaiņas zāļu aprakstā, un, ņemot vērā pašreiz pieejamos ierobežotos datus par *Symbioflor 2* iedarbīgumu kairinātu zarnu sindroma ārstēšanā, *CHMP* uzskata, ka ir jāveic pēcreģistrācijas iedarbīguma pētījums. Tāpēc *CHMP* iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.