

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravilo Symbioflor 2 (bakterije *Escherichia coli* (celice in avtolizat) in povezana imena (Symbioflor 2) je probiotik, ki vsebuje žive bakterije *Escherichia coli*, ki so del normalne črevesne flore pri ljudeh.

Zdravilo Symbioflor 2 sestavlja deset različnih izolatov bakterije *Escherichia coli*, ki so delno avtolizirani in delno v obliki živih bakterij. Zdravilo Symbioflor 2 je v Evropski uniji (EU) na voljo v Avstriji (AT), Nemčiji (DE) in na Madžarskem (HU) kot zdravilo brez recepta. Zdravilo Symbioflor 2 se v Nemčiji trži od leta 1954, v Avstriji pa od leta 1975.

Zdravilo Symbioflor 2 se trenutno uporablja za naslednje indikacije:

- uravnavanje imunskega sistema, prebavne motnje, sindrom razdražljivega črevesa (DE);
- funkcionalne motnje prebavil in sindrom razdražljivega črevesa (iritabilni kolon) (AT);
- uravnavanje imunskega sistema (imunska regulacija): funkcionalne motnje prebavil (HU).

Dovoljenje za promet z zdravilom je bilo v Avstriji izdano leta 2000 (in podaljšano 12. februarja 2014), na Madžarskem pa leta 2003. Ker je bilo zdravilo Symbioflor 2 v Nemčiji dano v promet pred začetkom veljavnosti nemškega zakona o zdravilih leta 1978, je bilo treba dovoljenje za promet z zdravilom v skladu s členom 105 nemškega zakona o zdravilih podaljšati in tako nemško dovoljenje uskladiti z zakonodajo Unije.

Leta 2005 je nemški pristojni nacionalni organ na podlagi ovrednotenja razpoložljivih dokazov v tistem času za zahtevane indikacije („funkcionalne motnje prebavil“, „sindrom razdražljivega črevesa“) zavrnil vlogo z utemeljitvijo, da pozitivno razmerje med tveganji in koristmi ni bilo dokazano v zadostni meri.

Po zavrnitvi vloge je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zaprosil za nemško nacionalno dovoljenje za promet z zdravilom na podlagi dejstva, da je bilo dovoljenje za promet z zdravilom že izdano v drugi državi Evropske unije (Avstriji).

Nemčija je 30. marca 2016 sprožila napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor CHMP zaprosila, naj oceni razmerje med tveganji in koristmi zdravila Symbioflor 2 pri predloženih indikacijah („funkcionalne motnje prebavil“, „sindrom razdražljivega črevesa“) ter izda mnenje o tem, ali je treba zadevna dovoljenja za promet z zdravilom ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora CHMP

V okviru tega napotitvenega postopka sta bili v podporo predloženi indikaciji za zdravljenje sindroma razdražljivega črevesa predloženi dve poročili:

- leta 2005 opravljena ponovna analiza študije iz leta 1988 „Učinkovitost in prenašanje zdravila Symbioflor 2: randomizirano, multicentrično, dvojno slepo, s placebom nadzorovano preskušanje pri 298 bolnikih s sindromom razdražljivega črevesa, ki so se osem tednov zdravili z zdravilom Symbioflor 2 (klinična faza IV). Končno dodatno celovito poročilo o klinični študiji PAZ 9527-5-S2“, študije, opravljene leta 1988 v Nemčiji z naslovom „Schaffstein, W. in Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritable Kolons. *Jatros Gastroenterol*, 1993“ (Študija S2), in
- opazovalna, neintervencijska študija pri 203 otrocih in mladostnikih, opravljena med letoma 2007 in 2008 v Nemčiji, „Učinkovitost in prenašanje zdravila Symbioflor 2 pri otrocih s sindromom razdražljivega črevesa“.

V podporo indikaciji za zdravljenje funkcionalnih motenj prebavil ni bila predložena nobena študija.

Poleg tega se je 13. januarja 2017 zbrala *ad hoc* strokovna skupina in odbor CHMP je strokovnjake za zdravljenje sindroma razdražljivega črevesa zaprosil za povratne informacije o določenih vprašanih glede terapevtske vloge zdravila Symbioflor 2.

Indikacija za zdravljenje funkcionalnih motenj prebavil

„Funkcionalne motnje prebavil“ so opredeljene kot heterogena skupina posameznih bolezni, od funkcionalnih ezofagealnih, želodčnih, črevesnih, žolčnih, pankreatičnih do funkcionalnih anorektalnih motenj, s širokim obsegom različnih osnovnih patofiziologij in simptomatskih stanj, ki zahtevajo različne načine zdravljenja. Razen podatkov o sindromu razdražljivega črevesa ni na voljo podatkov iz nadzorovanih ali nenadzorovanih kliničnih študij ali literature, s katerimi bi lahko ocenili učinkovitost in varnost zdravila Symbioflor 2 pri zdravljenju teh bolezni. Glede na heterogenost bolezni in odsotnost podatkov je odbor CHMP zaprosil imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, naj predloži dokaze v podporo tej indikaciji. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom teh podatkov ni predložil in se je odločil, da to indikacijo umakne. Odbor CHMP je med postopkom upošteval izbris indikacije „funkcionalne motnje prebavil“.

Indikacija za zdravljenje sindroma razdražljivega črevesa

Sindrom razdražljivega črevesa je zelo pogosta bolezen in kronično stanje, ki ga je treba obravnavati dolgoročno. Ni življenjsko nevarno, vendar lahko močno vpliva na kakovost življenja bolnikov. Ni mogoče na splošno reči, da so probiotiki pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa učinkoviti ali da niso učinkoviti, kaže pa, da so določene probiotične vrste ali sevi potencialno učinkoviti pri določenih simptomih bolezni. Katere vrste in sevi so najkoristnejši, je treba ugotoviti posamično, za vsak primer posebej, mehanizem delovanja probiotikov pa ostaja hipotetičen.

Ocene, predstavljene v študijskem poročilu o Študiji S2 (1989) na podlagi primarnega opazovanega dogodka „splošna ocena“ učinkovitosti s strani raziskovalca na koncu preskušanja, so pokazale, da so bili izidi večine ocenjevanih opazovanih dogodkov pri jemanju zdravila Symbioflor 2, ki so ga dajali v osemtedenskem obdobju, boljši kot pri jemanju placeba. Skupaj so ocene, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, pokazale, da je bilo zmanjšanje simptomov pomembnejše v skupini, ki je jemala zdravilo Symbioflor 2, kot v skupini, ki je jemala placebo.

V poročilu, v katerem so ponovno ovrednotili Študijo S2 (2005), so ponovno opredelili opazovane dogodke in združili parametre k bolnikom usmerjene ocene spontanega simptomov z opazovanimi dogodki fizičnega pregleda, ki ga je opravil zdravnik. Na novo opredeljene primarne opazovane dogodke v tej ponovni oceni so ovrednotili z ustrezno statistično metodologijo, uspeh zdravljenja pa je bil strogo določen, saj so bili kot „odzivni“ upoštevani le bolniki, ki so bili popolnoma brez simptomov. Analize so pokazale statistično značilno superiornost aktivnega zdravljenja v primerjavi s placebom pri skoraj vseh ocenjevanih opazovanih dogodkih. Izsledki so bili skladni v vseh podskupinah, razdeljenih po starosti in spolu.

Odbor CHMP je ugotovil tudi, da rezultati opazovalne študije pri otrocih, starejših od štirih let, s sindromom razdražljivega črevesa, kažejo na morebitno učinkovitost zdravila Symbioflor 2.

Čeprav je bila Študija S2 opravljena, preden so začele veljati zahteve sedanje smernice za sindrom razdražljivega črevesa z naslovom „Smernice za vrednotenje zdravil za zdravljenje sindroma razdražljivega črevesa“ (CPMP/EWP/785/97) ali argument odbora CHMP, ki ga je treba upoštevati pri sindromu razdražljivega črevesa, prvotni protokol Študije S2 ni niti opredelil primarnega opazovanega dogodka niti ni načrtoval statistične analize. Ovrednotenje rezultatov je bilo opisno in zato ni bilo mogoče ugotoviti, ali so bile razlike v učinkovitosti med zdravilom Symbioflor 2 in placebom statistično značilne in klinično pomembne. Do dodatne pristranskosti je morda prišlo zaradi različnih drugih pomanjkljivosti, ki so jih opazili pri izvedbi Študije S2, vključno z dejstvom, da je bil opazovani dogodek utemeljen samo z oceno, ki jo je raziskovalec podajal enkrat tedensko, ne pa z bolnikovo samooceno, ki bi bila časovno bližje dajanju zdravila Symbioflor 2. V odsotnosti uvajalne faze in konkretnih vključitvenih meril ni bilo zadostnega zagotovila, da je populacija bolnikov res imela sindrom razdražljivega črevesa. Poleg tega je odbor CHMP menil, da je primernost merila skupne ocene, ki ga je

opredelil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom za ocenjevanje učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa, vprašljiva v primerjavi s konkretnim, bolj merljivim in manj subjektivnim ocenjevanjem sprememb nenormalnosti, povezanih z blatom, in bolečine.

Čeprav rezultati Študije S2 nakazujejo na morebitno učinkovitost zdravila Symbioflor 2 pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa, so med centri opazili veliko nepojasnjeno heterogenost glede učinka zdravljenja in stopnje odzivnosti. Nekateri centri niso poročali o nobenem odzivnem bolniku, na skupne rezultate pa je v glavnem vplival en sam center. Z izključitvijo tega centra so opazili statistično značilen učinek centra, statistična značilnost pa je bila izgubljena pri obeh sočasnih primarnih spremenljivkah in pri opazovanem dogodku zdravnikove splošne ocene. Poleg tega morebitne nepravilnosti pri izvedbi študije vzbujajo dvome glede integritete podatkov: na primer pri dveh centrih so potekali obiski vseh bolnikov razen enega v skladu s protokolom študije z natančno enakimi presledki ves čas študije, pri čemer je bil eden izmed datumov praznik. Izvorni podatki niso več na voljo.

Leta 2005 se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom raje kot za novo študijo v skladu s tedaj veljavnimi „Navodili o statističnih načelih za klinična preskušanja“ (CPMP/ICH/363/96) odločil, da bo izvedel *post-hoc* ovrednotenje Študije S2, tj. z vzpostavitvijo opredelitve primarne hipoteze, ustreznega načrta vrednotenja in metod za statistično analizo ob popolnem poznavanju rezultatov. Tovrstna ponovna analiza ob popolnem poznavanju rezultatov prinaša tveganje za vnos pristranskosti, ki lahko ogrozi integriteto študije.

Odbor CHMP je zato zaključil, da ni mogoče izključiti možnosti, da je veljavnost rezultatov te študije ogrožena zaradi pomembne pristranskosti. Poleg tega je odbor CHMP opozoril, da podatki, pridobljeni v Študiji S2, ne dokazujejo dolgoročne učinkovitosti zdravila Symbioflor 2, ki bi trajala več kot 8 tednov zdravljenja.

Prav tako je vrednost opazovalne študije pri otrocih in mladostnikih, ki bi podprla učinkovitost zdravila pri tej populaciji bolnikov, omejena. Podatki niso bili nadzorovani, zato pri ocenjevanju razmerja med tveganji in koristmi zdravila Symbioflor 2 ne upoštevajo spontanega nihanja simptomov sindroma razdražljivega črevesa ali odziva na zdravljenje s placebom. Za dokaz učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 pri tej populaciji bolnikov bi bilo treba izvesti prospektivno, dvojno slepo, randomizirano in s placebom nadzorovano preskušanje v skladu s smernico CPMP/EWP/785/97, ki je veljala v času izvedbe študije. Odbor CHMP je zaključil, da ta študija ne more veljati kot ustrezna podpora za indikacijo zdravila Symbioflor 2 v tej starostni skupini. V odsotnosti ustreznih podatkov, ki bi jih predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, in v luči negotovosti o dokazu učinkovitosti v Študiji S2 je odbor CHMP zaključil, da teh rezultatov ni mogoče ekstrapolirati z odraslih na otroke in mladostnike. Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil popravljen tako, da navaja, da učinkovitost pri otrocih ni bila ugotovljena.

Če povzamemo, v odsotnosti veljavnega statističnega ovrednotenja in glede na tveganje za pristranskost in pomanjkanje elementov, ki bi prispevali k podpori robustnosti in moči rezultatov (ker dokazi temeljijo na enem samem ključnem preskušanju), odbor CHMP ni mogel oblikovati zanesljivega sklepa o učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 pri sindromu razdražljivega črevesa ali podtipu sindroma razdražljivega črevesa. Na tej podlagi in z upoštevanjem pomanjkanja novih podatkov od časa prvega dovoljenja za promet z zdravilom je odbor CHMP presodil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu, ki morajo vključevati informacije tega pregleda. Nadalje je odbor CHMP zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravi dobro zasnovano multicentrično, dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano študijo učinkovitosti po odobritvi z zadostno statistično močjo, ki bo omogočila primerne analize podpopulacij za oceno učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa na splošno v primerjavi s podtipi bolezni, kot so sindrom razdražljivega črevesa C in D, spol, resnost bolezni, ter preučila trajnost učinkovitosti za potrditev učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 pri sindromu razdražljivega črevesa.

V programu kliničnega razvoja so iz Študije S2 pri 79 bolnikih poročali o 50 neželenih učinkih v skupini, ki je prejela zdravilo Symbioflor 2, in o 44 neželenih učinkih v skupini, ki je prejela placebo. Neželeni učinki so bili na splošno benigni in večinoma omejeni na prebavila (kot sta trebušna bolečina in navzea) ali povezani s pojavom kožnih eflorescenc. Ta sorazmerno benigni varnostni profil so potrdili tudi podatki iz obdobja trženja.

Iz opazovalne študije pri otrocih in mladostnikih niso poročali o nobenih neželenih učinkih. Odbor CHMP je menil, da bi bilo zaradi osnovne bolezni, ne glede na varnostni profil zdravila Symbioflor 2, v tej študiji pričakovati pomembno število neželenih učinkov. Te študije torej ni mogoče upoštevati kot prispevek k dodatnemu ugotavljanju varnostnega profila zdravila Symbioflor 2.

Odbor CHMP je opozoril, da v programu kliničnega razvoja ni bilo na voljo podatkov o zdravljenju, ki bi presevalo 8 tednov. Iz obdobja trženja so v zbirko Eudravigilance poročali samo o 18 neželenih učinkih zdravila Symbioflor 2, ki zajemajo zdravljenje sindroma razdražljivega črevesa in drugih funkcionalnih motenj prebavil, kljub precejšnji, večdesetletni izpostavljenosti in sistemu farmakovigilance, ki ga je vzpostavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom kmalu po letu 2000. Končno je odbor CHMP opozoril, da je skupno število poročil majhno, v skladu z Webrovim učinkom pa se sčasoma lahko pričakuje zmanjšanje poročanja o neželenih učinkih. Zato je malo verjetno, da bodo podatki iz obdobja trženja zagotovili pomembne dodatne informacije o varnostnem profilu zdravila Symbioflor 2 pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa. Na splošno je bil odbor CHMP mnenja, da čeprav poročanje morda ni bilo optimalno in ostajajo negotovosti glede narave in pogostosti neželenih učinkov zdravila Symbioflor 2 pri celoviti opredelitvi njegovega varnostnega profila, predvsem dolgoročnega varnostnega profila, z analizo podatkov o varnosti niso odkrili pomembnih pomislekov. Vendar pa je treba upoštevati posredna tveganja, povezana z jemanjem potencialno neučinkovitih zdravil za sindrom razdražljivega črevesa, v povezavi s stalno okrnjeno kakovostjo življenja in morebitnimi posledicami pri iskanju dela in zdravstvenih storitev.

Odbor CHMP se je strinjal s predlogom imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da spremeni informacije o zdravilu in vanje vključi informacije tega pregleda, in zaključil, da se glede na dolgoletno prisotnost na trgu z omejenim poročanjem o neželenih učinkih na splošno pričakuje sorazmerno benigni varnostni profil zdravila Symbioflor 2.

Podlaga za mnenje odbora CHMP

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor CHMP je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravilo Symbioflor 2 (bakterije *Escherichia coli* (celice in avtolizat)) in povezana imena (Symbioflor 2);
- odbor CHMP je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih študij, objavljene literature, izkušenj iz obdobja trženja, vključno z odgovori in sporočili, ki jih je pisno predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, o učinkovitosti in varnosti zdravila Symbioflor 2 pri predlaganih indikacijah, poleg tega pa je zaprosil tudi za stališča *ad hoc* strokovne skupine o zdravilu Symbioflor 2;
- odbor CHMP je presodil, da so „funkcionalne motnje prebavil“ heterogena skupina posameznih bolezni s širokim razponom različnih osnovnih patofiziologij in simptomov, ki zahtevajo različne načine zdravljenja. Odbor CHMP je sprejel predlog imetnika dovoljenja za promet z zdravilom, da izbriše to indikacijo, saj v odsotnosti podatkov v podporo zdravljenju funkcionalnih motenj prebavil pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi zdravila Symbioflor 2 ni mogoče ugotoviti;
- odbor CHMP je menil, da čeprav kaže, da rezultati Študije S2 nakazujejo na morebitno učinkovitost zdravila Symbioflor 2 pri sindromu razdražljivega črevesa pri odraslih, ni mogoče izključiti možnosti pomembne pristranskosti, ki ogroža veljavnost rezultatov. Poleg tega v odsotnosti veljavnega

statističnega ovrednotenja in glede na pomanjkanje elementov, ki bi prispevali k podpori robustnosti in moči rezultatov, odbor CHMP ni mogel ne oblikovati zanesljivega sklepa o učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 niti ugotoviti, ali je zdravilo Symbioflor 2 učinkovito pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa na splošno ali pri katerem od njegovih podtipov. Vendar pa je odbor CHMP zaključil, da od časa prvega dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Symbioflor 2 pri odraslih bolnikih za zdravljenje sindroma razdražljivega črevesa ni bilo novih elementov, zaradi katerih bi bila potrebna sprememba uveljavljenega razmerja med tveganji in koristmi;

- odbor CHMP je ugotovil tudi, da rezultati opazovalne študije pri otrocih, starejših od 4 let, s sindromom razdražljivega črevesa, kažejo na morebitno učinkovitost zdravila Symbioflor 2. Vendar pa rezultati niso bili nadzorovani. Vrednost opazovalne študije pri dokazovanju učinkovitosti zdravila v tej populaciji bolnikov je omejena, zato je odbor CHMP zaključil, da ta študija ne more veljati kot ustrezna podpora za učinkovitost zdravila Symbioflor 2 v tej starostni skupini. V odsotnosti ustreznih predloženih podatkov, ki bi jih predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, v podporo pediatrični uporabi in zaradi negotovosti glede razmerja med tveganji in koristmi v Študiji S2, izvedeni samo pri odraslih bolnikih, je odbor CHMP zaključil, da ekstrapolacija rezultatov z odraslih na otroke ali mladostnike ni utemeljena. V tem smislu se popravi povzetek glavnih značilnosti zdravila tako, da navaja, da učinkovitost pri otrocih ni bila ugotovljena;
- S priznavanjem omejitev ugotovljenega varnostnega profila zdravila Symbioflor 2 je odbor CHMP zahteval, da imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opravi dobro zasnovano multicentrično, dvojno slepo, randomizirano, s placebom nadzorovano študijo učinkovitosti po odobritvi z zadostno statistično močjo, ki bo omogočila primerne analize podpopulacij za potrditev učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa na splošno v primerjavi s podtipi bolezni, kot so sindrom razdražljivega črevesa C in D, spol, resnost bolezni, ter preučila trajnost učinkovitosti za potrditev učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 pri sindromu razdražljivega črevesa;
- z upoštevanjem razpoložljivih podatkov o varnosti iz kliničnega preskušanja in izkušenj iz obdobja trženja z zdravilom Symbioflor 2 je odbor CHMP sklenil, da so dokazana tveganja na splošno nizka.

Mnenje CHMP

Na podlagi pregleda vseh razpoložljivih podatkov v okviru tega postopka v skladu s členom 31 odbor CHMP zaključuje, da od izdaje dovoljenja za promet z zdravilom za zdravilo Symbioflor 2 (bakterije *Escherichia coli* (celice in avtolizat)) in povezana imena ni bilo nobenih novih elementov, zato prejšnji sklep pristojnega nacionalnega organa o pozitivnem razmerju med tveganji in koristmi ostaja nespremenjen. Odbor CHMP priporoča spremembe informacij o zdravilu in v luči omejitev trenutno razpoložljivih podatkov o učinkovitosti zdravila Symbioflor 2 pri zdravljenju sindroma razdražljivega črevesa meni, da je treba opraviti študijo učinkovitosti po pridobitvi dovoljenja. Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom.