

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Симбиофлор 2 (бактерия *Escherichia coli* (клетки и автолизат) и свързаните имена (Симбиофлор 2) е пробиотик, съдържащ живи бактерии *Escherichia coli*, които съществуват в нормалната чревна флора при хората. Симбиофлор 2 се състои от 10 различни изолата на *Escherichia coli*, които са частично автолизирани и частично представени като живи бактерии. Симбиофлор 2 се предлага в Европейския съюз (ЕС) в Австрия (АТ), Германия (DE) и Унгария (НУ) като лекарство, за което не е нужна рецепта или се продава без рецепта (OTC). Симбиофлор 2 се продава в Германия от 1954 г., а в Австрия от 1975 г.

Симбиофлор 2 понастоящем се използва за показанията:

- Регулиране на имунната система, стомашно-чревни нарушения, синдром на раздразнените черва (DE).
- Функционални смущения на стомашно-чревния тракт и синдром на раздразнените черва (раздразнено дебело черво) (АТ).
- Регулиране на имунната система (имунна регулация): функционални смущения на стомашно-чревната система (НУ).

Разрешенията за употреба са издадени в Австрия през 2000 г. (подновени на 12 февруари 2014 г.), а през 2003 г. и в Унгария (НУ). В Германия, тъй като Симбиофлор 2 е пуснат на пазара преди влизането в сила на Германския закон за лекарствата през 1978 г., Симбиофлор 2 трябваше да премине процедура за подновяване съгласно § 105 от Германския закон за лекарствата, за да се постигне съответствие на разрешението в Германия със законодателството на Съюза.

През 2005 г., въз основа на оценката на наличните доказателства по това време в заявените показания („функционални стомашно-чревни нарушения“, „синдром на раздразнените черва“), заявлението беше отхвърлено от националния компетентен орган на Германия поради това, че не е установено по подходящ начин положително съотношение полза-риск. След отхвърлянето на заявлението притежателят на разрешението за употреба подава искане да му бъде издадено национално разрешение за употреба в Германия, тъй като вече е издадено разрешение в друга държава от Европейския съюз (Австрия).

На 30 март 2016 г. Германия задейства сезиране по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и поиска от CHMP да оцени съотношението полза — риск на Симбиофлор 2 в заявените показания („функционални стомашно-чревни нарушения“, „синдром на раздразнените черва“) и да издаде становище относно това, дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Цялостно обобщение на научната оценка на CHMP

Два доклада в подкрепа на заявеното показание при лечението на синдром на раздразнени черва (IBS) са представени в контекста на тази процедура за сезиране:

- Повторен анализ от 2005 г. на проучването от 1988 г. „Ефикасност и поносимост на Симбиофлор 2: Рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване при 298 пациенти със синдром на раздразнените черва, лекувани непрекъснато в продължение на 8 седмици със Симбиофлор 2 (клинична фаза IV). Допълнителен интегриран доклад за клинично проучване окончателен PAZ 9527-5-S2“, от проучване, проведено през 1988 г. в Германия, озаглавено „Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 — Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro Gastroenterol, 1993“ (Проучване S2)“, и

- Обсервационно неинтервенционно проучване при 203 деца и юноши, проведено между 2007 и 2008 г. в Германия, „Ефикасност и поносимост на Симбиофлор 2 при деца със синдром на раздразнените черва“.

Не е представено проучване в подкрепа на показанието при лечението на функционални стомашно-чревни нарушения.

Освен това на 13 януари 2017 г. е свикана специална експертна група, в която CHMP иска обратна информация от експерти по лечението на IBS по конкретни въпроси относно терапевтичната роля на Симбиофлор 2.

Показание при лечението на функционални стомашно-чревни нарушения

„Функционални стомашно-чревни нарушения“ означава хетерогенна група от индивидуални заболявания, вариращи от функционални езофагеални, стомашни, чревни, жлъчни, панкреатични до функционални аноректални разстройства, с широк диапазон от различни основни патофизиологии и симптоматични категории, които изискват различни способи на лечение. Освен данните за IBS, не са налице контролирани или неконтролирани клинични проучвания или данни от литературата за оценка на ефикасността и безопасността на Симбиофлор 2 при лечението на тези заболявания. Предвид хетерогенността на заболяването и липсата на данни CHMP поиска от ПРУ да представи доказателства в подкрепа на това показание. ПРУ не предостави такива данни и реши да оттегли това показание. CHMP признава заличаването на показанието „функционални стомашно-чревни нарушения“ по време на тази процедура.

Показание при лечение на синдром на раздразнените черва

IBS е широко разпространена болест и хронично заболяване, което трябва да се проследява в дългосрочен план. То не е животозастрашаващо, но може значително да повлияе на качеството на живот на пациентите. Като се има предвид, че като цяло не може да се твърди, че пробиотиците са ефикасни или неефикасни при лечението на IBS, изглежда, че специфични пробиотични видове или щамове биха могли потенциално да бъдат ефикасни за специфични симптоми на заболяването. Кой видове и щамове са най-полезни, трябва да се определи за всеки отделен случай, а механизмът на действие на пробиотиците остава спекулативен.

Оценките, представени в Доклада от проучването за Проучване S2 (1989 г.), основани на първичната крайна точка за „глобална оценка“ на ефикасността, от изследователя в края на изпитването, показват, че Симбиофлор 2, прилаган в продължение на 8 седмици, има по-добри резултати спрямо плацебо при повечето оценявани крайни точки. Като цяло оценките, представени от ПРУ, показват, че намаляването по скалата на симптомите е по-значително при Симбиофлор 2, отколкото при групата с плацебо.

В доклада за повторна оценка на Проучване S2 (2005 г.), крайните точки са подложени на преразглеждане, комбинирайки параметри на оценка на спонтанните симптоми от страна на пациента, с крайни точки, базирани на медицински преглед от лекаря. Новоопределените първични крайни точки при тази повторна оценка са оценени с адекватна статистическа методология и са стриктно зададени по отношение на успеха на лечението, тъй като само пациенти с пълно отсъствие на симптоми се считат за „повлияли се от лечението“. Анализите показват статистически значимо превъзходство на активното лечение спрямо плацебо в почти всички оценявани крайни точки. Констатациите са последователни в подгрупите по възраст и пол.

CHMP отбелязва също така, че резултатите от обсервационното проучване при деца с IBS на възраст над 4 години предполагат възможна ефикасност на Симбиофлор 2.

Въпреки че Проучването S2 е проведено преди влизането в сила на изискванията на настоящата насока за IBS „Ръководство за оценка на лекарствени продукти за лечение на синдром на

раздразнените черва" (CPMP/EWP/785/97) или на предишната точка на CHMP за разглеждане относно IBS, първоначалният протокол от Проучване S2 нито определя първичната крайна точка, нито планира статистически анализ. Оценката на резултатите е описателна и по този начин не позволява да се установи дали разликите в ефикасността между Симбиофлор 2 и плацебо са статистически различни и клинично значими. Възможно е да е внесена допълнителна субективност от различни други пропуски, установени при провеждането на Проучване S2, включително факта, че крайната точка се основава единствено на седмичната оценка на изследователя, а не на самооценка от пациента, която е по-близо до прилагането на Симбиофлор 2. При липсата на фаза на подготовка и специфични критерии за включване е налице и недостатъчна увереност, че популацията пациенти страда от IBS. Освен това становището на CHMP е, че адекватността на критерия за глобална оценка, определен от ПРУ за оценка на ефикасността на Симбиофлор 2 при лечението на IBS, е съмнителен в сравнение със специфичната, по-добре измерима и по-малко субективна оценка на промените в аномалиите и болката, свързани с изпражненията.

Въпреки че резултатите от Проучване S2 сочат за възможна ефикасност на Симбиофлор 2 при лечението на IBS, се наблюдава голяма необяснима хетерогенност сред центровете по отношение на ефекта на лечение и степента на повлияване. Въпреки че няколко центъра не съобщават за нито един повлиял се, общият резултат се получава от един център. При изключването на този център е наблюдаван статистически значим централен ефект и статистическата значимост е загубена както за първичните променливи, така и за глобалната крайна точка за оценка от лекаря. Освен това възможните нередности при провеждането на проучването поставят под съмнение надеждността на данните: например в два центъра посещенията за всички, с изключение на един пациент, са в съответствие с протокола за проучването — в точно определен интервал за цялата продължителност на проучването, като една от датите съвпада с официален празник. Изходните данни обаче вече не са налични.

През 2005 г., вместо да проведе ново проучване в съответствие с тогава действащото „Ръководство за статистически принципи за клинични изпитвания“ (CPMP/ICH/363/96), ПРУ решава да извърши повторна ретроспективна оценка на Проучване S2, т.е. установяване на определението на първичната хипотеза, съответния план за оценка и методите за статистически анализ при пълно познаване на резултатите. Такъв повторен анализ при пълно познаване на резултатите носи риск от въвеждане на субективност, което може да компрометира надеждността на дадено проучване.

Следователно CHMP заключи, че не може да бъде изключена възможността валидността на резултатите от това проучване да е нарушена от значителна субективност. Освен това CHMP отбелязва, че данните, получени в Проучване S2, не са установили дългосрочна ефикасност на Симбиофлор 2 след 8-седмично лечение.

Накрая, стойността на дадено обсервационно проучване при деца и юноши за обосноваване на ефикасността на продукта при тази популация пациенти е ограничена. Данните не са контролирани и поради това не отчитат приноса на спонтанни колебания на симптомите на IBS или плацебо повлияване при оценката на съотношението полза/риск за Симбиофлор 2. Доказателство за ефикасността на Симбиофлор 2 при тази популация пациенти би изисквало проспективно, двойно-сляпо, рандомизирано и плацебо-контролирано изпитване съгласно указанието CPMP/EWP/785/97, което е в сила по време на провеждането на проучването. CHMP заключи, че това проучване не може да се счита за достатъчно подкрепящо показанието за Симбиофлор 2 в тази възрастова група. При липсата на съответни данни, представени от ПРУ, и с оглед на несигурността относно доказателствата за ефикасност в Проучване S2, CHMP заключава, че тези резултати не могат да бъдат екстраполирани от възрастни до деца или до юноши. КХП е изменена, за да отрази, че ефикасността при деца не е установена.

В обобщение, при липсата на валидна статистическа оценка и предвид риска от субективност и оскъдността на елементите, допринасящи за подкрепата на надеждността и силата на резултатите (доказателствата се основават на едно единствено пилотно изпитване), CHMP не може уверено да формулира заключение по отношение на ефикасността на Симбиофлор 2 при IBS или при подтип на IBS. На тази основа и предвид липсата на нови данни след първоначалното разрешение за употреба, CHMP счита, че са необходими промени в информацията за продукта, за да се включи информацията от настоящия преглед. Освен това CHMP изисква от ПРУ да проведе добре планирано многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за ефикасност с достатъчно статистическа мощност след одобряването, което да позволи извършването на подходящи анализи на субпопулации за оценка на ефикасността на Симбиофлор 2 при лечението на общото IBS спрямо подтипове на заболяването като IBS C и IBS D, пол, тежест на заболяването и разглеждане на устойчивостта на ефикасността за потвърждение на ефикасността на Симбиофлор 2 при IBS.

В програмата за клинични разработки са налице съответно 50 нежелани лекарствени реакции, съобщени в групата на Симбиофлор 2, и 44 в групата с плацебо за Проучване S2 при 79 пациенти. Нежеланите събития като цяло са доброкачествени и най-вече ограничени до стомашно-чревния тракт (например болка в корема и гадене) или свързани с появата на кожни ефлоресценции. Този относително доброкачествен профил на безопасност е потвърден от данни след пускането на пазара.

Не са съобщени нежелани събития в обсервационното проучване, проведено с деца и юноши. Становището на CHMP е, че в това проучване би трябвало да се очаква съобщаване на значителен брой нежелани събития, дължащи се на основното заболяване, независимо от профила на безопасност на Симбиофлор 2. Поради това не може да се счита, че това проучване допринася за по-нататъшното установяване на профила на безопасност на Симбиофлор 2.

CHMP отбелязва, че в програмата за клинично разработване няма данни за лечение след 8 седмици. От опит след разрешаването, са съобщени само 18 нежелани реакции на Eudravigilance за Симбиофлор 2, обхващащи както лечението на IBS, така и на други функционални стомашно-чревни нарушения, въпреки значителната експозиция в продължение на няколко десетилетия на продажби и системата за фармакологична бдителност, въведена от ПРУ от началото на 2000 г. Накрая CHMP отбелязва, че общият брой съобщения е нисък и според ефекта на Вебер с течение на времето е вероятно съобщаването на нежелани събития да намалее. Поради това е малко вероятно данните от период след пускането на пазара да предоставят значителна допълнителна информация за профила на безопасност на Симбиофлор 2 при лечението на IBS. По принцип становището на CHMP е, че въпреки че съобщаването може да е било недостатъчно оптимално и все още да има несигурност по отношение на естеството и честотата на нежеланите събития, настъпващи при Симбиофлор 2, за да се характеризира напълно неговият профил на безопасност и особено профилът на неговата дългосрочна безопасност, анализът на данните за безопасността не поражда особени опасения. Независимо от това трябва да се имат предвид косвените рискове, свързани с приемането на потенциално неефективно лекарство за IBS по отношение на продължаващото увреждане на качеството на живот и потенциалните последици по отношение на поведението, свързано с търсенето на работа и здравеопазване.

CHMP се съгласява с предложението на ПРУ да измени информацията за продукта, за да включи информацията от този преглед, и заключи, че предвид дълготното му присъствие на пазара с ограничени съобщения за нежелани лекарствени реакции, профилът на безопасност на Симбиофлор 2 се очаква да бъде доброкачествен.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- CHMP разглежда процедурата, предвидена в член 31 от Директива 2001/83/ЕО, за Симбиофлор 2 (бактерия *Escherichia coli* (клетки и автолизат) и свързаните имена (Симбиофлор 2);
- CHMP направи преглед на всички налични данни от клиничните проучвания, публикуваната литература, опита след разрешаването за употреба, включително отговорите и съобщенията, представени писмено от ПРУ, относно ефикасността и безопасността на Симбиофлор 2 в техните предложени показания, и потърси мнението на специалната експертна група по Симбиофлор 2;
- CHMP счита, че „функционални стомашно-чревни нарушения“ е хетерогенна група от отделни заболявания с широк кръг от различни основни патофизиологии и симптоми, които изискват различни начини на лечение. CHMP приема предложението на ПРУ да изтрие това показание, тъй като при липсата на данни в подкрепа на лечението на функционални стомашно-чревни нарушения не може да се установи положително съотношение полза/риск на Симбиофлор 2;
- Становището на CHMP е, че въпреки че резултатите от Проучване S2 предполагат евентуална ефикасност на Симбиофлор 2 при IBS при възрастни пациенти, не може да се изключи възможността за въвеждане на значителна субективност, която да компрометира валидността на резултатите. Освен това при липсата на валидни статистически оценки и предвид недостига на елементи, допринасящи за подкрепата на надеждността и силата на резултатите, CHMP не е в състояние да извлече надеждни заключения относно ефикасността на Симбиофлор 2, нито да установи дали Симбиофлор 2 е ефикасен при IBS като цяло или при някой подтип на IBS. Въпреки това CHMP заключи, че не са налице нови елементи, които да мотивират промяната в установеното съотношение полза/риск от момента на първоначалното разрешение за употреба на Симбиофлор 2 при възрастни пациенти за лечение на IBS;
- CHMP отбелязва също така, че резултатите от обсервационното проучване при деца с IBS на възраст над 4 години предполагат възможна ефикасност на Симбиофлор 2. Данните обаче не са контролирани. Стойността на обсервационното проучване за обосноваване на ефикасността на продукта в тази популация пациенти е ограничена и следователно CHMP заключи, че това проучване не може да се счита за достатъчно подкрепящо ефикасността на Симбиофлор 2 в тази възрастова група. При липсата на съответни данни, представени от ПРУ, в подкрепа на педиатричната употреба и предвид несигурността относно съотношението полза/риск в Проучване S2, проведено само при възрастни пациенти, CHMP заключи, че екстраполацията на резултатите от възрастни до деца или до юноши не е обоснована. В тази връзка КХП е изменена, за да отрази, че ефикасността при деца не е установена;
- Като признава ограниченията на установения профил на ефикасност на Симбиофлор 2, CHMP изисква от ПРУ да проведе добре планирано многоцентрово, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за ефикасност с достатъчно статистическа мощност след одобряването, което да позволи извършването на подходящи анализи на субпопулации за потвърждение на ефикасността на Симбиофлор 2 при лечението на общото IBS спрямо подтипове на заболяването като IBS C и IBS D, пол, тежест на заболяването и разглеждане на устойчивостта на ефикасността за потвърждение на ефикасността на Симбиофлор 2 при IBS;
- Като взема предвид наличните данни за безопасност от клиничното изпитване и опита след разрешаването със Симбиофлор 2, CHMP заключи, че демонстрираните рискове са като цяло ниски.

Становище на CHMP

Въз основа на прегледа на всички налични данни, в рамките на процедурата по член 31, CHMP заключи, че не са налице нови елементи, след издаването на разрешението за употреба на Симбиофлор 2 (бактерия *Escherichia coli* (клетки и автолизи) и свързани имена, и следователно предишното заключение на националните компетентни органи относно положителното съотношение полза/риск остава непроменено. CHMP препоръчва изменения на информацията за продукта и с оглед на понастоящем ограничените налични данни за ефикасност на Симбиофлор 2 при лечението на синдром на раздразнените черва (IBS), CHMP счита, че следва да се проведе проучване за ефикасност след разрешаването за употреба. Поради това CHMP препоръчва изменение в условията на разрешението за употреба.