

Prilog II.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Symbioflor 2 (bakterija *Escherichia coli* (stanice i autolizat)) i pridružena imena (Symbioflor 2) je probiotik koji sadrži žive bakterije *Escherichia coli*, koje se nalaze u normalnoj crijevnoj flori u ljudi. Lijek Symbioflor 2 sastoji se od deset različitih izolata bakterije *Escherichia coli* koje su djelomično autolizirane i djelomično prisutne kao žive bakterije. Lijek Symbioflor 2 dostupan je u Europskoj uniji (EU) u Austriji (AT), Njemačkoj (DE) i Mađarskoj (HU) kao lijek koji se izdaje bez recepta, odnosno u slobodnoj prodaji. Lijek Symbioflor 2 prisutan je na tržištu u Njemačkoj od 1954., a u Austriji od 1975.

Lijek Symbioflor 2 trenutno se primjenjuje za indikacije:

- regulacija imunosnog sustava, gastrointestinalni poremećaji, sindrom iritabilnog crijeva (DE).
- funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog trakta i sindrom iritabilnog crijeva (iritabilni kolon) (AT).
- za regulaciju imunosnog sustava (imunoregulacija): funkcionalni poremećaji gastrointestinalnog sustava (HU).

Odobrenja za stavljanje lijeka u promet izdana su u Austriji 2000. (obnovljeno 12. veljače 2014.) i u Mađarskoj 2003. Budući da je lijek Symbioflor 2 stavljen na tržište u Njemačkoj prije stupanja na snagu njemačkog zakona o lijekovima iz 1978., morao je biti proći postupak obnove u skladu s člankom 105. njemačkog zakona o lijekovima radi usklađivanja odobrenja izdanog u Njemačkoj sa zakonodavstvom Unije.

Njemačko nacionalno nadležno tijelo odbilo je zahtjev u 2005. na temelju ocjene tada dostupnih dokaza za navedene indikacije („funkcionalni gastrointestinalni poremećaji”, „sindrom iritabilnog crijeva”) s obrazloženjem da pozitivan omjer koristi i rizika nije utvrđen na odgovarajući način. Nakon odbijanja zahtjeva, nositelj odobrenja za stavljanje u promet zatražio je da mu se dodijeli nacionalno odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Njemačkoj na osnovi odobrenja koje mu je već dodijeljeno u drugoj zemlji Europske unije (Austrija).

Njemačka je 30. ožujka 2016. pokrenula postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ te je zatražila od CHMP-a da ocijeni omjer koristi i rizika za lijek Symbioflor 2 za navedene indikacije („funkcionalni gastrointestinalni poremećaji”, „sindrom iritabilnog crijeva”) te da izda mišljenje o tome treba li odobrenja za stavljanje lijeka u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene CHMP-a

U kontekstu ovog postupka upućivanja dostavljena su dva izvješća koja podupiru navedenu indikaciju u liječenju sindroma iritabilnog crijeva (IBS):

- Ponovna analiza ispitivanja iz 1988. „Djelotvornost i podnošljivost lijeka Symbioflor 2 provedena tijekom 2005.: randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje na 298 bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva liječenih osam tjedana bez prekida lijekom Symbioflor 2 (klinička faza IV). Dopunsko konačno izvješće o integriranom kliničkom ispitivanju PAZ 9527-5-S2” koje se odnosi na ispitivanje provedeno u Njemačkoj 1988. pod naslovom „Schaffstein, W. i Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro Gastroenterol, 1993” (ispitivanje S2), te
- opservacijsko, neintervencijsko ispitivanje na 203 djece i adolescenata provedeno između 2007. i 2008. u Njemačkoj „Djelotvornost i podnošljivost lijeka Symbioflor 2 u djece sa sindromom iritabilnog crijeva”.

Nije dostavljeno nijedno ispitivanje koje bi potkrijepilo indikaciju za liječenje funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja.

Osim toga, 13. siječnja 2017. sazvana je *ad hoc* stručna skupina, na kojoj je CHMP zatražio povratne informacije od stručnjaka u liječenju sindroma iritabilnog crijeva u vezi konkretnih pitanja o terapijskom djelovanju lijeka Symbioflor 2.

Indikacija za liječenje funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja

„Funkcionalni gastrointestinalni poremećaji” predstavljaju heterogenu skupinu pojedinih bolesti, koju čine funkcionalni ezofagealni poremećaj, želučani, crijevni i bilijarni poremećaji, poremećaji gušterače i funkcionalni anorektalni poremećaji, sa širokim rasponom različitih temeljnih patofiziologija i simptomatskih pojava koje zahtijevaju različite načine liječenja. Osim podataka o sindromu iritabilnog crijeva, nisu dostupna nekontrolirana klinička ispitivanja ni podatci iz literature za procjenu djelotvornosti i sigurnosti lijeka Symbioflor 2 u liječenju tih bolesti. S obzirom na heterogenost bolesti i na nedostatak podataka, CHMP je zatražio od nositelja odobrenja za stavljanje u promet da dostavi dokaze koji podupiru tu indikaciju. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet nije dostavio takve podatke te je odlučio povući navedenu indikaciju. CHMP je tijekom ovog postupka potvrdio brisanje indikacije „funkcionalni gastrointestinalni poremećaji”.

Indikacija za liječenje sindroma iritabilnog crijeva

Sindrom iritabilnog crijeva izrazito je rasprostranjena bolest i kronično stanje koje zahtijeva dugotrajno liječenje. Nije opasan po život, ali može značajno utjecati na kvalitetu života bolesnika. S obzirom na to da se ne može općenito reći jesu li probiotici djelotvorni u liječenju sindroma iritabilnog crijeva ili ne, čini se da bi određene vrste ili sojevi probiotika mogli biti djelotvorni u liječenju određenih simptoma ove bolesti. Vrste i sojeve s najpovoljnijim djelovanjem potrebno je utvrditi za svaki slučaj pojedinačno, a mehanizam djelovanja probiotika i dalje je nesiguran.

Ocjene predočene u izvješću o ispitivanju za ispitivanje S2 (1989.) na temelju primarnog ishoda „opće procjene ” djelotvornosti koju provodi ispitivač na kraju ispitivanja, pokazale su bolje ishode primjene lijeka Symbioflor 2 tijekom razdoblja od osam tjedana u odnosu na placebo za većinu ocijenjenih ishoda. Ukupno gledajući, ocjene koje je predočio nositelj odobrenja za stavljanje u promet ukazivale su na veće smanjenje u zbroju simptoma u skupini koja je primala lijek Symbioflor 2 nego u onoj koja je primala placebo.

U izvješću o ponovnoj ocjeni ispitivanja S2 (2005.) ponovno su utvrđeni ishodi te je napravljena kombinacija parametara za procjenu spontanog simptoma bolesnika s ishodima na temelju fizičkog pregleda kojeg je proveo liječnik. Provedena je ocjena iznova utvrđenih primarnih ishoda ove ponovne ocjene odgovarajućom statističkom metodom. Ishodi su bili strogi u pogledu uspješnosti liječenja jer se smatralo da su bolesnici „koji su reagirali” samo oni koji više nisu imali nikakve simptome. Analiza je pokazala statistički značajnu superiornost aktivnog liječenja u odnosu na placebo u gotovo svim ocijenjenim ishodima. Nalazi su bili dosljedni u podskupinama prema dobi i spolu.

CHMP je također napomenuo da su rezultati opservacijskog ispitivanja na djeci u dobi iznad četiri godine sa sindromom iritabilnog crijeva ukazali na moguću djelotvornost lijeka Symbioflor 2.

Iako je ispitivanje S2 provedeno prije stupanja na snagu zahtjeva iz postojećih smjernica o sindromu iritabilnog crijeva „Smjernice o ocjeni lijekova za liječenje sindroma iritabilnog crijeva” (CPMP/EWP/785/97) ili prethodnog dokumenta CHMP-a s točkama za razmatranje o sindromu iritabilnog crijeva, izvornim protokolom ispitivanja S2 nije utvrđen primarni ishod niti je predviđena statistička analiza. Ocjena rezultata bila je opisna i stoga nije bilo moguće utvrditi jesu li razlike u djelotvornosti između lijeka Symbioflor 2 i placebo bile statistički različite i klinički značajne. Moguće je da su razni drugi nedostaci zamijećeni u provođenju ispitivanja S2 doveli do dodatne pristranosti, uključujući činjenicu da se ishod temeljio isključivo na ocjeni ispitivača na tjednoj osnovi, umjesto na samostalnoj ocjeni bolesnika s osobnim iskustvom primjene lijeka Symbioflor 2. U odsustvu faze uvođenja terapije i posebnih kriterija uključenosti također nisu postojala dostatna jamstva o tome da

je populacija bolesnika bila pogođena sindromom iritabilnog crijeva. Osim toga, CHMP-a je smatrao da je upitna primjerenost kriterija opće procjene koji je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet utvrdio radi ocjene djelotvornosti lijeka Symbioflor 2 u liječenju sindroma iritabilnog crijeva u odnosu na specifičnu, lakše mjerljivu i u manjoj mjeri subjektivnu ocjenu promjena u poremećajima stolice i jačini boli.

Iako rezultati ispitivanja S2 ukazuju na moguću djelotvornost lijeka Symbioflor 2 u liječenju sindroma iritabilnog crijeva, zamijećena je velika neobjašnjena heterogenost između centara u pogledu učinka liječenja i stope reakcije. Iako nekoliko centara nije prijavilo bolesnike s reakcijom, ukupni rezultati temeljili su se na jednom centru. Kada je taj centar isključen, zamijećen je njegov statistički značajan učinak te je izgubljen statistički značaj suprimarnih varijabli, kao i ishoda opće ocjene liječnika. Osim toga, moguće nepravilnosti u provođenju ispitivanja bacaju sumnju na integritet podatka: na primjer, za dva centra vremenski razmak između posjeta svim bolesnicima, osim jednom bolesniku, bio je jednak tijekom cijelog trajanja ispitivanja, uključujući jedan dan državnog praznika, u skladu s protokolom ispitivanja. Međutim, izvorni podatci više nisu dostupni te se ne može potvrditi niti opovrgnuti da je ispitivanje provedeno u skladu s načelima ili u duhu dobre kliničke prakse.

Umjesto provođenja novog ispitivanja u skladu sa „Smjernicama o statističkim načelima za klinička ispitivanja” (CPMP/ICH/363/96) koje su tada bila na snazi, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet odlučio je 2005. provesti *post hoc* ponovnu ocjenu ispitivanja S2, tj. utvrditi definiciju primarne hipoteze, odgovarajući plan ocjenjivanja i metode statističke analize, u cijelosti upoznat s rezultatima. Provođenjem takve ponovne analize uz poznavanje rezultata riskira se pristranost koja može ugroziti integritet ispitivanja.

Stoga je CHMP zaključio da se ne može isključiti mogućnost da je značajna pristranost ugrozila valjanost rezultata ovog ispitivanja. Osim toga, CHMP je primijetio da se na temelju podataka izrađenih u ispitivanju S2 nije utvrdila dugoročna djelotvornost lijeka Symbioflor 2 nakon osam tjedana liječenja.

Konačno, opservacijsko ispitivanje na djeci i adolescentima kojim se dokazuje djelotvornost lijeka na ovoj populaciji bolesnika ograničene je valjanosti. Nije provedena kontrola podataka, koji stoga u ocjeni omjera koristi i rizika za lijek Symbioflor 2 nisu odrazili doprinose spontanih fluktuacija simptoma sindroma iritabilnog crijeva ili reagiranja na placebo. Za dokazivanje djelotvornosti lijeka Symbioflor 2 u ovoj populaciji bolesnika trebalo je provesti prospektivno, dvostruko slijepo, randomizirano i placebom kontrolirano ispitivanje u skladu sa Smjernicama CPMP/EWP/785/97 koje su bile na snazi u vrijeme provedbe ispitivanja. CHMP je zaključio da se ne može smatrati da ovo ispitivanje na primjeren način podupire indikaciju za lijek Symbioflor 2 za tu dobnu skupinu. U nedostatku mjerodavnih podataka dobivenih od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i s obzirom na nesigurnosti u vezi dokazivanja djelotvornosti u ispitivanju S2, CHMP je zaključio da se ti rezultati ne mogu ekstrapolirati s odraslih osoba na djecu ili adolescente. Sažetak opisa svojstava lijeka izmijenjen je kako bi se navelo da nije utvrđena djelotvornost u djece.

Ukratko, u nedostatku valjane statističke ocjene i s obzirom na rizik od pristranosti i manjak elemenata koji doprinose pouzdanosti i snazi rezultata (dokazi se temelje na jednom glavnom ispitivanju), CHMP nije mogao sa sigurnošću izvesti zaključak u pogledu djelotvornosti lijeka Symbioflor 2 u liječenju sindroma iritabilnog crijeva ili podtipova te bolesti. Na temelju toga i s obzirom na to da nakon izdavanja prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet nisu dobiveni novi podatci, CHMP je zaključio kako su neophodne izmjene informacija o lijeku kako bi se uvrstile informacije iz ovog pregleda. Nadalje, CHMP je zatražio da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet provede ispitivanje djelotvornosti nakon dobivanja odobrenja koje je dobro izvedeno, primjerene snage, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano i placebom kontrolirano te omogućava analize odgovarajućih podpopulacija kako bi se ocijenila općenita djelotvornost lijeka Symbioflor 2 u liječenju IBS-a nasuprot djelotvornosti u liječenju podtipova bolesti kao što su sindrom iritabilnog crijeva sa zatvorom (IBS-C) i

sindrom iritabilnog crijeva s proljevom (IBS-D), prema spolu, težini bolesti te kako bi se riješilo pitanje održivosti djelotvornosti i potvrdila djelotvornost lijeka Symbioflor 2 u liječenju IBS-a.

U programu kliničkog razvoja u okviru ispitivanja S2 provedenog na 79 bolesnika zabilježeno je 50 nuspojava lijeka u skupini koja je primala lijek Symbioflor 2 i 44 u skupini koja je primala placebo. Te su nuspojave uglavnom bile benigne i ograničene na gastrointestinalni trakt (kao što su bol u abdomenu i mučnina), ili povezani s eflorescencijama kože. Taj relativno povoljan sigurnosni profil potvrđen je podacima nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

U opservacijskom ispitivanju provedenom na djeci i adolescentima nisu zabilježene nuspojave. CHMP je smatrao da se zbog popratne bolesti mogao očekivati znatan broj zabilježenih nuspojava u ovom ispitivanju, bez obzira na sigurnosni profil lijeka Symbioflor 2. Stoga se ne može zaključiti da ovo ispitivanje dodatno doprinosi utvrđivanju sigurnosnog profila lijeka Symbioflor 2.

CHMP je napomenuo da u programu kliničkog razvoja nije bilo dostupnih podataka o liječenju nakon osam tjedana. Iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet poznato je samo 18 nuspojava lijeka Symbioflor 2 zabilježenih u sustavu Eudravigilance koje obuhvaćaju liječenje sindroma iritabilnog crijeva i drugih funkcionalnih gastrointestinalnih poremećaja, unatoč znatnoj izloženosti tijekom nekoliko desetljeća prodaje i sustavu farmakovigilancije koji je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet uspostavio početkom 2000. Naposljetku, CHMP je napomenuo da je ukupan broj izvješća nizak te da je vjerojatno da će se izvještavanje o nuspojavama smanjiti tijekom vremena, sukladno Weberovom učinku. Stoga nije vjerojatno da će podatci nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet pružiti značajne dodatne informacije o sigurnosnom profilu lijeka Symbioflor u liječenju sindroma iritabilnog crijeva. Općenito, CHMP je smatrao da analiza podataka o sigurnosti ne izaziva posebnu zabrinutost, iako je izvještavanje možda bilo ispod optimalne razine, te su preostale nesigurnosti u pogledu prirode i učestalosti nuspojava kod primjene lijeka Symbioflor 2 povezane s provedbom potpune karakterizacije sigurnosnog profila lijeka, a posebno dugoročnog sigurnosnog profila. Međutim, treba razmotriti neizravne rizike povezane s uzimanjem potencijalno neučinkovitog lijeka za liječenje sindroma iritabilnog crijeva u odnosu na trajno narušenu kvalitetu života i moguće posljedice s obzirom na ponašanje na poslu i traženje zdravstvene zaštite.

CHMP se složio s prijedlogom nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da se izmijene informacije o lijeku kako bi se uvrstile informacije iz ovog pregleda te je zaključio da bi, s obzirom na dugotrajnu prisutnost na tržištu i mali broj izvješća o nuspojavama lijeka, sigurnosni profil lijeka Symbioflor 2 općenito trebao biti povoljan.

Obrazloženje mišljenja CHMP-a

Budući da:

- CHMP je razmotrio postupak koji se provodi u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijek Symbioflor 2 (bakterija *Escherichia coli* (stanice i autolizat)) i pridružena imena (Symbioflor 2);
- CHMP je pregledao sve dostupne podatke iz kliničkih ispitivanja, objavljene literature, iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući pisane odgovore i obavijesti koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet o djelotvornosti i sigurnosti lijeka Symbioflor 2 za predložene indikacije te je zatražio i mišljenje *ad hoc* stručne skupine o lijeku Symbioflor 2;
- CHMP je smatrao da su „funkcionalni gastrointestinalni poremećaji” heterogena skupina pojedinih bolesti sa širokim rasponom različitih temeljnih patofiziologija i simptoma koji zahtijevaju različite modalitete liječenja. CHMP je prihvatio prijedlog nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da se izbriše ta indikacija, jer u nedostatku podataka koji podupiru liječenje funkcionalnih

gastrointestinalnih poremećaja nije bilo moguće utvrditi pozitivan omjer koristi i rizika za lijek Symbioflor 2;

- Iako se činilo da rezultati ispitivanja S2 ukazuju na moguću djelotvornost lijeka Symbioflor 2 u liječenju sindroma iritabilnog crijeva u odraslih bolesnika, CHMP je smatrao da se ne može isključiti mogućnost značajne pristranosti koja je ugrozila valjanost rezultata. Osim toga, u nedostatku valjanih statističkih ocjena i s obzirom na manjak elemenata koji doprinose pouzdanosti i snazi rezultata, CHMP nije mogao izvesti pouzdane zaključke u pogledu djelotvornosti lijeka Symbioflor 2 niti utvrditi je li lijek djelotvoran u liječenju sindroma iritabilnog crijeva općenito ili bilo kojeg podtipa IBS-a. Međutim, CHMP je zaključio da ne postoje novi elementi koji bi opravdali izmjenu omjera koristi i rizika utvrđenog pri izdavanju prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek Symbioflor 2 za liječenje sindroma iritabilnog crijeva u odraslih bolesnika.
- CHMP je također napomenuo da su rezultati opservacijskog ispitivanja na djeci u dobi iznad četiri godine sa sindromom iritabilnog crijeva ukazali na moguću djelotvornost lijeka Symbioflor 2. Međutim, podatci nisu bili kontrolirani. Opservacijsko ispitivanje kojim se dokazuje djelotvornost lijeka na ovoj populaciji bolesnika ograničene je valjanosti i stoga je CHMP zaključio da se ne može smatrati da to ispitivanje na primjeren način podupire djelotvornost lijeka Symbioflor 2 za tu dobnu skupinu. U nedostatku mjerodavnih podataka dobivenih od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji podupiru pedijatrijsku primjenu i s obzirom na nesigurnosti u pogledu omjera koristi i rizika u ispitivanju S2 provedenom samo na odraslim bolesnicima, CHMP je zaključio da ekstrapolacija rezultata s odraslih osoba na djecu ili adolescente nije opravdana. U tom je smislu izmijenjen sažetak opisa svojstava lijeka kako bi se navelo da nije utvrđena djelotvornost u djece.
- Potvrđujući ograničenja utvrđenog profila djelotvornosti lijeka Symbioflor 2, CHMP je od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatražio da provede ispitivanje djelotvornosti nakon dobivanja odobrenja koje je dobro izvedeno, primjerene snage, multicentrično, dvostruko slijepo, randomizirano i placebom kontrolirano te omogućava analize odgovarajućih podpopulacija kako bi se potvrdila općenita djelotvornost lijeka Symbioflor 2 u liječenju IBS-a nasuprot djelotvornosti u liječenju podtipova bolesti kao što su sindrom iritabilnog crijeva sa zatvorom (IBS-C) i sindrom iritabilnog crijeva s proljevom (IBS-D), prema spolu, težini bolesti te kako bi se riješilo pitanje održivosti djelotvornosti i potvrdila djelotvornost lijeka Symbioflor 2 u liječenju IBS-a;
- Razmatrajući dostupne podatke o sigurnosti iz kliničkog ispitivanja i iskustvo nakon stavljanja lijeka Symbioflor 2 u promet, CHMP je zaključio da su dokazani rizici općenito niski.

Mišljenje CHMP-a

Na temelju pregleda svih dostupnih podataka u okviru ovog postupka u skladu s člankom 31., CHMP zaključuje da nisu utvrđeni novi elementi nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek Symbioflor 2 (bakterija *Escherichia coli* (stanice i autolizat)) i pridruženim imenima te stoga prethodni zaključak nacionalnih nadležnih tijela o pozitivnom omjeru koristi i rizika ostaje nepromijenjen. CHMP preporučuje izmjene informacija o lijeku te s obzirom na ograničenja trenutačno dostupnih podataka o djelotvornosti lijeka Symbioflor 2 u liječenju sindroma iritabilnog crijeva (IBS), CHMP smatra da bi trebalo provesti ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. CHMP stoga preporučuje promjenu u uvjetima za dobivanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet.