

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Symbioflor 2 (bakterie *Escherichia coli* (komórki i autolizat)) i nazwy produktów związanych (Symbioflor 2) to probiotyki zawierające żywe bakterie *Escherichia coli*, które występują w prawidłowej florze jelitowej u ludzi. Symbioflor 2 składa się z 10 różnych izolatów *Escherichia coli*, które są częściowo autolizowane, a częściowo występują w postaci żywych bakterii. Symbioflor 2 jest dostępny w Unii Europejskiej (UE) w Austrii (AT), Niemczech (DE) i na Węgrzech (HU) jako lek bez recepty albo OTC. Symbioflor 2 jest dostępny na rynku w Niemczech od 1954 r. i w Austrii od 1975 r.

Symbioflor 2 jest obecnie stosowany we wskazaniach:

- regulacja układu odpornościowego, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zespół jelita drażliwego (DE);
- zaburzenia czynności przewodu pokarmowego i zespół jelita drażliwego (AT);
- regulacja układu odpornościowego (immunoregulacja): zaburzenia czynności układu pokarmowego (HU).

Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przyznano w Austrii w 2000 r. (przedłużenie 12 lutego 2014 r.) i w 2003 r. na Węgrzech (HU). Z uwagi na fakt, że w Niemczech Symbioflor 2 został wprowadzony na rynek przed wejściem w życie niemieckiego prawa dotyczącego leków w 1978 r., musiał przejść procedurę wznowienia zgodnie z § 105 niemieckiego prawa dotyczącego leków w celu uzyskania zgodności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Niemczech z prawodawstwem Unii.

W 2005 r., na podstawie oceny dostępnych wówczas dowodów w deklarowanych wskazaniach („zaburzenia czynności układu pokarmowego”, „zespół jelita drażliwego”), wniosek został odrzucony przez niemiecki krajowy właściwy organ w związku z faktem, że niemożliwe było odpowiednie ustalenie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka. Po odrzuceniu wniosku podmiot odpowiedzialny zwrócił się o przyznanie niemieckiego krajowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na podstawie pozwolenia udzielonego wcześniej w innym państwie Unii Europejskiej (Austrii).

W dniu 30 marca 2016 r. Niemcy wszczęły procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE i zwróciły się do CHMP o ocenę stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Symbioflor 2 w deklarowanych wskazaniach („zaburzenia czynności układu pokarmowego”, „zespół jelita drażliwego”) oraz o wydanie opinii odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy unieważnione.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez CHMP

W kontekście procedury wyjaśniającej przedłożono dwa sprawozdania na poparcie deklarowanego wskazania w leczeniu zespołu jelita drażliwego (IBS):

- Ponowna analiza (z 2005 r.) badania z 1988 r. „Efficacy and tolerability of Symbioflor2: A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial in 298 patients with irritable bowel syndrome treated continuously for 8 weeks with Symbioflor 2 (clinical phase IV). Supplementary Integrated Clinical Study Report Final PAZ 9527-5-S2”, badania przeprowadzonego w 1988 r. w Niemczech zatytułowanego „Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. *Jatros Gastroenterol*, 1993” (Study S2)” oraz
- obserwacyjnego nieinterwencyjnego badania u 203 dzieci i młodzieży przeprowadzonego w latach 2007 i 2008 w Niemczech „Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome”.

Nie przedłożono żadnego badania na poparcie wskazania w leczeniu zaburzeń czynności układu pokarmowego.

Ponadto specjalnie w tym celu w dniu 13 stycznia 2017 r. zwołana została grupa ekspertów i CHMP zwrócił się do ekspertów w dziedzinie leczenia IBS o udzielenie odpowiedzi na szczegółowe pytania dotyczące roli terapeutycznej preparatu Symbioflor 2.

Wskazania w leczeniu zaburzeń czynności układu pokarmowego

Termin „zaburzenia czynności układu pokarmowego” definiuje różnorodną grupę indywidualnych chorób, poczynwszy od zaburzeń czynności przełyku, żołądka, jelit, dróg żółciowych, trzustki po zaburzenia czynnościowe odbytowo-prostnicze, o szerokim zakresie różnych patofizjologii leżących u ich podstaw i objawów wymagających różnych metod leczenia. Poza danymi na temat IBS brak jest dostępnych danych z kontrolowanych lub niekontrolowanych badań klinicznych bądź danych literaturowych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Symbioflor 2 w leczeniu tych chorób. Biorąc pod uwagę różnorodność choroby i brak danych, CHMP zwrócił się do MAH o przedstawienie dowodów na poparcie tego wskazania. MAH nie przekazał takich danych i postanowił wycofać to wskazanie. W trakcie tej procedury CHMP potwierdził usunięcie wskazania „zaburzenia czynności układu pokarmowego”.

Wskazania w leczeniu zespołu jelita drażliwego

IBS jest bardzo rozpowszechnioną chorobą i stanem przewlekłym wymagającym długoterminowego leczenia. Choroba nie zagraża życiu, ale może mieć istotny wpływ na jakość życia pacjentów. Chociaż nie można ogólnie stwierdzić, czy probiotyki są skuteczne czy nieskuteczne w leczeniu IBS, wydaje się, że określone gatunki lub szczepy probiotyczne mogą być skuteczne względem określonych objawów choroby. Najbardziej korzystne gatunki i szczepy należy ustalić indywidualnie dla każdego przypadku, a mechanizm działania probiotyków nadal opiera się na przypuszczeniach.

Ocena przedstawiona w sprawozdaniu z badania S2 (1989), oparta na pierwszorzędowym punkcie końcowym obejmującym „globalną ocenę” skuteczności przez badacza po zakończeniu badania wskazuje, że Symbioflor 2 podawany w okresie 8 tygodni ma lepsze efekty niż placebo względem większości ocenianych punktów końcowych. Ogółem, ocena przedstawiona przez MAH wskazuje, że spadek punktacji w skali objawów był istotniejszy w grupie przyjmującej Symbioflor 2 niż w grupie placebo.

W sprawozdaniu z ponownej oceny badania S2 (2005) ponownie zdefiniowano punkty końcowe, łącząc parametry oceny objawów spontanicznych ukierunkowanej na pacjenta z punktami końcowymi opartymi na badaniu fizykalnym przez lekarza. Nowo zdefiniowane pierwszorzędowe punkty końcowe w tej ponownej ocenie oceniono z wykorzystaniem odpowiedniej metodyki statystycznej i były one precyzyjne w odniesieniu do powodzenia leczenia, ponieważ tylko pacjentów całkowicie wolnych od objawów uznawano za „reagujących na leczenie”. Analizy wykazały znamienne statystycznie przewagę leku aktywnego względem placebo w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych. Ustalenia były spójne we wszystkich podgrupach podzielonych według wieku i płci.

CHMP odnotował także, że wyniki badania obserwacyjnego u dzieci w wieku powyżej 4 lat z IBS sugerują możliwą skuteczność produktu Symbioflor 2.

Pomimo że badanie S2 przeprowadzono przed wejściem w życie wymagań aktualnych wytycznych dotyczących IBS „Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome” (CPMP/EWP/785/97) lub wcześniejszej opinii CHMP do uwzględnienia w przypadku IBS, to w oryginalnym protokole badania S2 nie zdefiniowano pierwszorzędowego punktu końcowego ani nie zaplanowano analizy statystycznej. Ocena wyników była opisowa, a zatem nie umożliwiała ustalenia, czy różnice w skuteczności między produktem Symbioflor 2 i placebo wykazywały różnicę statystyczną i czy były znamienne statystycznie. Dodatkowy błąd systematyczny mógł zostać wprowadzony w wyniku różnych innych różnic napotkanych podczas prowadzenia badania S2, w tym faktu, że punkt końcowy opierał się wyłącznie na cotygodniowej ocenie przez badacza, a nie na samodzielnej ocenie przez pacjenta w krótszym czasie od podania leku Symbioflor 2. Przy braku fazy wprowadzającej i określonych

kryteriów włączenia brak jest także wystarczającej gwarancji, że populacja pacjentów cierpiała na IBS. Dodatkowo CHMP był zdania, że stosowność kryterium oceny globalnej zdefiniowanego przez MAH do oceny skuteczności produktu Symbioflor 2 w leczeniu IBS była wątpliwa w porównaniu z szczegółową, lepiej mierzalną i mniej subiektywną oceną zmian nieprawidłowości związanych ze stolcem i bólu.

Pomimo że wyniki badania S2 wskazują na możliwą skuteczność produktu Symbioflor 2 w leczeniu IBS, zaobserwowano dużą niewyjaśnioną różnorodność między ośrodkami pod względem efektów leczenia i wskaźnika odpowiedzi. Podczas gdy w kilku ośrodkach nie zgłoszono żadnej osoby reagującej na leczenie, wyniki ogólne opierały się na jednym ośrodku. Po wykluczeniu tego ośrodka zaobserwowano znamieny statystycznie efekt ośrodka i nastąpiła utrata znamienności statystycznej dla obydwóch równorzędnych głównych kryteriów oceny końcowej oraz dla punktu końcowego obejmującego globalną ocenę lekarską. Dodatkowo możliwe nieprawidłowości w prowadzeniu badania podają w wątpliwość rzetelność badania: przykładowo dla dwóch ośrodków wizyty wszystkich pacjentów oprócz jednego odbywały się zgodnie z protokołem badania w równych odstępach czasowych przez cały czas trwania badania, przy czym jedną z dat było święto państwowe. Dane źródłowe nie są już jednak dostępne.

W 2005 r. zamiast przeprowadzenia nowego badania zgodnego z obowiązującą wtedy „Note for guidance on statistical principles for clinical trials” (CPMP/ICH/363/96) MAH postanowił dokonać ponownej oceny badania S2 post-hoc, tzn. ustalając definicję podstawowej hipotezy, odpowiedni plan oceny i metody analizy statystycznej przy pełnej znajomości wyników. Taka ponowna analiza przy pełnej znajomości wyników niesie ze sobą ryzyko wprowadzenia błędu systematycznego, który może zagrażać rzetelności badania.

CHMP stwierdził zatem, że nie można wykluczyć możliwości, że istotny błąd systematyczny zagroził wiarygodności wyników tego badania. Ponadto CHMP stwierdził, że dane wygenerowane w badaniu S2 nie pozwalają na ustalenie długoterminowej skuteczności produktu Symbioflor 2 powyżej 8 tygodni leczenia.

Ograniczona jest również wartość badania obserwacyjnego u dzieci i młodzieży dla udowodnienia skuteczności produktu w tej populacji pacjentów. Dane nie były kontrolowane, a zatem nie wyjaśniają wpływu samoistnych fluktuacji objawów IBS ani reakcji na placebo na ocenę korzyści i ryzyka dla produktu Symbioflor 2. Dla udowodnienia skuteczności leku Symbioflor 2 w tej populacji pacjentów wymagane byłoby prospektywne, randomizowane badanie prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, zgodne z wytycznymi CPMP/EWP/785/97 obowiązującymi w trakcie prowadzenia badania. CHMP stwierdził, że tego badania nie można uznać za odpowiednio potwierdzającego wskazanie do stosowania produktu Symbioflor 2 w tej grupie wiekowej. Przy braku stosownych danych przedstawionych przez MAH i wobec braku pewności co do dowodów skuteczności w badaniu S2, CHMP stwierdził, że tych wyników nie można ekstrapolować z dorosłych na dzieci lub młodzież. Wprowadzono zmiany w ChPL w celu odzwierciedlenia faktu braku ustalenia skuteczności u dzieci.

Podsumowując, przy braku ważnej oceny statystycznej i wobec ryzyka błędu systematycznego i niedostatku elementów na potwierdzenie odporności i mocy wyników (dowody opierają się na jednym badaniu głównym), CHMP nie był w stanie wyciągnąć wiarygodnych wniosków co do skuteczności produktu Symbioflor 2 w leczeniu IBS lub podtypu IBS. Na tej podstawie i przy braku nowych danych od czasu przyznania początkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu CHMP uznał za konieczne wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych produktu uwzględniających informacje z tej nowej oceny. Ponadto CHMP zwrócił się do MAH o przeprowadzenie dobrze zaprojektowanego i posiadającego odpowiednią moc wieloośrodkowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania porejestacyjnego z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczącego skuteczności, umożliwiającego analizy odpowiednich subpopulacji w celu oceny skuteczności produktu Symbioflor 2 w

leczeniu IBS ogółem w stosunku do podtypów choroby takich jak IBS C i IBS D, płci, nasilenia choroby oraz poruszenia kwestii utrzymywania się skuteczności dla potwierdzenia skuteczności produktu Symbioflor 2 w leczeniu IBS.

W programie rozwoju klinicznego u 79 pacjentów w badaniu S2 stwierdzono odpowiednio 50 niepożądanych reakcji na lek zgłoszonych w grupie przyjmującej Symbioflor 2 i 44 w grupie placebo. Zdarzenia niepożądane miały na ogół charakter łagodny i ograniczały się w większości do układu pokarmowego (np. ból w dolnej części jamy brzusznej i nudności) lub były związane z występowaniem wykwitów na skórze. Ten względnie dobry profil bezpieczeństwa został potwierdzony przez dane porejestacyjne.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym z udziałem dzieci i młodzieży nie zgłoszono zdarzeń niepożądanych. CHMP był zdania, że w tym badaniu oczekiwane było zgłoszenie znacznej liczby zdarzeń niepożądanych z uwagi na chorobę zasadniczą, niezależnie od profilu bezpieczeństwa produktu Symbioflor 2. Nie można zatem uznać, że badanie przyczynia się dodatkowo do ustalenia profilu bezpieczeństwa produktu Symbioflor 2.

CHMP odnotował, że w programie rozwoju klinicznego nie były dostępne żadne dane dotyczące leczenia trwającego dłużej niż 8 tygodni. Z doświadczeń porejestacyjnych do Eudravigilance zgłoszono tylko 18 działań niepożądanych leku Symbioflor 2, obejmujących zarówno leczenie IBS, jak i inne zaburzenia czynności układu pokarmowego, pomimo znacznej ekspozycji w trakcie trwającej kilka dziesięcioleci obecności na rynku oraz systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wprowadzonego przez MAH od początku 2000 r. Na koniec CHMP odnotował, że łączna liczba zgłoszeń była niska i zgodnie z efektem Webera prawdopodobny jest spadek zgłoszeń zdarzeń niepożądanych z czasem. Mało prawdopodobne jest zatem, że dane porejestacyjne dostarczą istotnych dodatkowych informacji na temat profilu bezpieczeństwa produktu Symbioflor 2 w leczeniu IBS. Ogólnie CHMP był zdania, że pomimo możliwości suboptymalnych zgłoszeń i utrzymujących się wątpliwości co do charakteru i częstości zdarzeń niepożądanych związanych z lekiem Symbioflor 2 w celu pełnego scharakteryzowania jego profilu bezpieczeństwa, a w szczególności profilu bezpieczeństwa długoterminowego, analiza bezpieczeństwa nie wzbudziła szczególnych obaw. Należy jednak wziąć pod uwagę ryzyko pośrednie związane z przyjmowaniem potencjalnie nieskutecznego leku przeciw IBS odnośnie do ciągłego upośledzenia jakości życia i potencjalnych konsekwencji dotyczących zachowań związanych z pracą i korzystaniem z opieki zdrowotnej.

CHMP uzgodnił z MAH propozycję zmiany druków informacyjnych poprzez dodanie informacji na temat tego przeglądu i stwierdził, że z uwagi na długą obecność na rynku przy ograniczonej ilości zgłoszeń niepożądanych działań leku przewiduje się, że ogólny profil bezpieczeństwa leku Symbioflor 2 jest dobry.

Podstawy wydania opinii przez CHMP

Mając na uwadze, co następuje:

- CHMP rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dla leku Symbioflor 2 (bakterie *Escherichia coli* (komórki i autolizat)) i nazw produktów związanych (Symbioflor 2));
- CHMP przeanalizował wszystkie dostępne dane z badań klinicznych, opublikowanej literatury, doświadczeń porejestacyjnych, w tym odpowiedzi i komunikaty przekazane przez MAH w formie pisemnej, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leku Symbioflor 2 w proponowanych wskazaniach oraz zasięgnął opinii zwołanej ad hoc grupy ekspertów na temat leku Symbioflor 2;
- CHMP wziął pod uwagę, że „zaburzenia czynności układu pokarmowego” stanowią różnorodną grupę indywidualnych chorób, o szerokim zakresie różnych patofizjologii leżących u ich podstaw i objawów wymagających różnych metod leczenia. CHMP przyjął propozycję MAH dotyczącą

usunięcia tego wskazania ze względu na fakt, że przy braku danych na poparcie leczenia zaburzeń czynności układu pokarmowego niemożliwe jest ustalenie pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka dla produktu Symbioflor 2;

- CHMP był zdania, że pomimo faktu, że wyniki badania S2 wydawały się sugerować możliwą skuteczność produktu Symbioflor 2 w leczeniu IBS u osób dorosłych, nie można wykluczyć możliwości wprowadzenia istotnego błędu systematycznego zagrażającego wiarygodności wyników. Ponadto, przy braku ważnej oceny statystycznej i niedostatku elementów na potwierdzenie odporności i mocy wyników, CHMP nie był w stanie wyciągnąć wiarygodnych wniosków co do skuteczności produktu Symbioflor 2, ani ustalić, czy Symbioflor 2 jest skuteczny w leczeniu IBS ogółem lub dowolnego podtypu IBS. CHMP stwierdził jednak, że od czasu przyznania początkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Symbioflor 2 u dorosłych pacjentów w leczeniu IBS nie pojawiły się żadne nowe elementy uzasadniające zmianę ustalonego stosunku korzyści do ryzyka;
- CHMP odnotował także, że wyniki badania obserwacyjnego u dzieci z IBS w wieku powyżej 4 lat sugerują możliwą skuteczność produktu Symbioflor 2. Dane nie były jednak kontrolowane. Wartość badania obserwacyjnego dla udowodnienia skuteczności produktu w tej populacji pacjentów jest ograniczona i w związku z tym CHMP uznał, że tego badania nie można uznać za odpowiednio potwierdzającego skuteczność produktu Symbioflor 2 w tej grupie wiekowej. Przy braku stosownych danych przedłożonych przez MAH na poparcie stosowania u dzieci i młodzieży i wobec braku pewności co do korzyści i ryzyka w badaniu S2 przeprowadzonym wyłącznie u pacjentów dorosłych, CHMP stwierdził, że nieuzasadnione jest ekstrapolowanie wyników z dorosłych na dzieci lub młodzież. W związku z tym wprowadza się zmiany w ChPL w celu odzwierciedlenia faktu braku ustalonej skuteczności u dzieci.
- Uznając ograniczenia ustalonego profilu skuteczności produktu Symbioflor 2, CHMP zwrócił się do MAH o przeprowadzenie dobrze zaprojektowanego i posiadającego odpowiednią moc wielośrodowego, randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania porejestacyjnego z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczącego skuteczności, umożliwiającego analizy odpowiednich subpopulacji w celu potwierdzenia skuteczności produktu Symbioflor 2 w leczeniu IBS ogółem w stosunku do podtypów choroby takich jak IBS C i IBS D, płci, nasilenia choroby oraz poruszenia kwestii utrzymywania się skuteczności dla potwierdzenia skuteczności produktu Symbioflor 2 w przypadku IBS;
- Biorąc pod uwagę dostępne dane na temat bezpieczeństwa z badania klinicznego i doświadczenia porejestacyjnego dotyczącego leku Symbioflor 2, CHMP stwierdził, że udowodnione ryzyko było ogólnie niskie.

Opinia CHMP

Na podstawie przeglądu wszystkich dostępnych danych w ramach procedury zgodnej z art. 31 CHMP stwierdza, że od przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Symbioflor 2 (bakterie *Escherichia coli* (komórki i autolizat) i nazw produktów związanych nie pojawiły się nowe elementy, a zatem wcześniejszy wniosek krajowych organów właściwych dotyczący pozytywnego stosunku korzyści do ryzyka pozostaje niezmienny. CHMP zaleca wprowadzenie zmian w drukach informacyjnych i wobec ograniczeń obecnie dostępnych danych na temat skuteczności produktu Symbioflor2 w leczeniu zespołu jelita drażliwego (IBS), CHMP jest zdania, że należy przeprowadzić porejestacyjne badanie skuteczności. W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.