

Príloha II
Vedecké závery

skupine, ktorá dostávala placebo. Nežiaduce udalosti boli zvyčajne benígnej povahy a väčšinou boli obmedzené na gastrointestinálny trakt (ako je bolesť brucha a nevoľnosť) alebo súviseli s výskytom kožných eflorescencií. Tento relatívne priaznivý bezpečnostný profil bol potvrdený údajmi po uvedení lieku na trh.

V pozorovacej štúdii uskutočnenej u detí a dospelých neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti. Výbor CHMP dospel k názoru, že v tejto štúdii by sa vzhľadom na základné ochorenie očakávalo hlásenie významného počtu nežiaducich udalostí bez ohľadu na bezpečnostný profil lieku Symbioflor 2. Túto štúdiu preto nemožno považovať za prínosnú z hľadiska ďalšieho určenia bezpečnostného profilu lieku Symbioflor 2.

Výbor CHMP konštatoval, že v klinickom vývojovom programe neboli k dispozícii žiadne údaje pre liečbu trvajúcu dlhšie ako osem týždňov. Na základe skúseností po uvedení lieku na trh bolo v databáze Eudravigilance hlásených len 18 nežiaducich reakcií pre liek Symbioflor 2 zahŕňajúcich tak liečbu IBS, ako aj ďalších funkčných gastrointestinálnych porúch, a to aj napriek významnému vystaveniu v priebehu niekoľkých desaťročí užívania lieku na trh a systému farmakovigilancie, ktorý zaviedol držiteľ povolenia na uvedenie na trh na začiatku 21. storočia. Výbor CHMP napokon konštatoval, že celkový počet hlásených prípadov bol nízky a podľa Weberovho efektu je v priebehu času pravdepodobný pokles hlásených nežiaducich udalostí. Preto je nepravdepodobné, že údaje po uvedení lieku na trh poskytnú ďalšie významné informácie o bezpečnostnom profile lieku Symbioflor 2 pri liečbe IBS. Výbor CHMP teda dospel k názoru, že hoci podávanie hlásení mohlo byť suboptimálne a stále existujú nejasnosti, pokiaľ ide o povahu a frekvenciu nežiaducich udalostí vyskytujúcich sa pri používaní lieku Symbioflor 2, v záujme toho, aby sa dôkladne charakterizoval bezpečnostný profil lieku, najmä dlhodobý bezpečnostný profil, analýza údajov o bezpečnosti nenaznačuje konkrétne obavy. Treba však vziať na vedomie nepriame riziká súvisiace s užívaním potenciálne neúčinných liekov na IBS, pokiaľ ide o zhoršujúcu sa kvalitu života a potenciálne dôsledky pre správanie v súvislosti s prácou a správanie v súvislosti s vyhľadávaním zdravotnej starostlivosti.

Výbor CHMP súhlasil s návrhom držiteľa povolenia na uvedenie na trh zmeniť informácie o lieku tak, aby obsahovali informácie o tomto preskúmaní a dospel k záveru, že vzhľadom na dlhodobú prítomnosť lieku na trhu a obmedzené hlásenia nežiaducich reakcií na liek sa celkovo očakáva, že bezpečnostný profil lieku Symbioflor 2 bude priaznivý.

Odôvodnenie stanoviska výboru CHMP

Kedže

- Výbor CHMP vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre liek Symbioflor 2 [baktérie *Escherichia coli* (bunky a autolýzát)] a súvisiace názvy (Symbioflor 2).
- Výbor CHMP preskúmal všetky dostupné údaje z klinických štúdií, uverejnenej literatúry, skúseností po uvedení lieku na trh vrátane odpovedí a oznámení, ktoré písomne predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s účinnosťou a bezpečnosťou lieku Symbioflor 2 v navrhnutých indikáciách, a požiadal aj o názory *ad hoc* skupiny odborníkov ohľadne lieku Symbioflor 2.
- Výbor CHMP usúdil, že „funkčné gastrointestinálne poruchy“ predstavujú heterogénnu skupinu individuálnych ochorení so širokým rozsahom rôznych základných patofyziológií a symptómov, ktoré si vyžadujú odlišné liečebné modalítity. Výbor CHMP uznal návrh držiteľa povolenia na uvedenie na trh vypustiť túto indikáciu, keďže vzhľadom na neexistenciu akýchkoľvek údajov na podporu liečby funkčných gastrointestinálnych porúch sa nemohol stanoviť pozitívny pomer prínosu a rizika lieku Symbioflor 2.

- Výbor CHMP dospel k názoru, že hoci sa zdá, že z výsledkov štúdie S2 vyplýva možná účinnosť lieku Symbioflor 2 pri IBS u dospelých pacientov, nemôže sa vylúčiť možnosť, že došlo k významnej odchýlke narúšajúcej validitu výsledkov. Výbor CHMP okrem toho nemohol vzhľadom na neexistenciu platných štatistických hodnotení a nedostatok prvkov prispievajúcich k podpore presvedčivosti a sily výsledkov vyvodiť spoľahlivé závery, pokiaľ ide o účinnosť lieku Symbioflor 2, ani stanoviť, či je liek Symbioflor 2 účinný pri IBS vo všeobecnosti alebo pri akomkoľvek podtype IBS. Výbor CHMP však dospel k záveru, že od vydania pôvodného povolenia na uvedenie lieku Symbioflor 2 na trh u dospelých pacientov na liečbu IBS sa neobjavili žiadne nové prvky, ktoré by motivovali k zmene stanoveného pomeru prínosu a rizika.
- Výbor CHMP tiež konštatoval, že z výsledkov pozorovacej štúdie u detí s IBS starších ako štyri roky vyplýva možná účinnosť lieku Symbioflor 2. Údaje však neboli kontrolované. Hodnota pozorovacej štúdie pre odôvodnenie účinnosti lieku v tejto populácii pacientov je obmedzená, a preto výbor CHMP dospel k záveru, že táto štúdia sa nemôže považovať za štúdiu dostatočne podporujúcu účinnosť lieku Symbioflor 2 v tejto vekovej skupine. Keďže držiteľ povolenia na uvedenie na trh nepredložil príslušné údaje na podporu pediatrického použitia a vzhľadom na neistotu týkajúcu sa pomeru prínosu a rizika v štúdii S2 uskutočnenej len u dospelých pacientov výbor CHMP dospel k záveru, že extrapolácia výsledkov z dospelých na deti alebo na dospievajúcich nebola odôvodnená. V tomto ohľade sa súhrn charakteristických vlastností lieku zmenil tak, aby zohľadňoval, že účinnosť u detí nebola stanovená.
- Výbor CHMP uznal obmedzenia stanoveného profilu účinnosti lieku Symbioflor 2 a požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby uskutočnil dobre navrhnutú a primerane vybavenú multicentrickú dvojito zaslepenú randomizovanú štúdiu účinnosti kontrolovanú placebom po povolení lieku, ktorá umožní vykonať analýzy príslušných subpopulácií na potvrdenie účinnosti lieku Symbioflor 2 pri liečbe IBS vo všeobecnosti v porovnaní s podtypmi ochorenia, ako je IBS C a IBS D, pohlavím, závažnosťou ochorenia. Táto štúdia by mala zohľadniť aj udržateľnosť účinnosti na potvrdenie účinnosti lieku Symbioflor 2 pri IBS.
- Vzhľadom na dostupné údaje o bezpečnosti z klinického skúšania a skúsenosti s liekom Symbioflor 2 po uvedení na trh dospel výbor CHMP k záveru, že preukázané riziká sú celkovo nízke.

Stanovisko výboru CHMP

Na základe preskúmania všetkých dostupných údajov v rámci tohto postupu podľa článku 31 dospel výbor CHMP k záveru, že od vydania povolenia na uvedenie lieku Symbioflor 2 na trh (baktérie *Escherichia coli* [bunky a autolýzát]) a súvisiace názvy sa neobjavili žiadne nové skutočnosti, a preto ostáva predchádzajúci záver príslušných vnútroštátnych orgánov o pozitívnom pomere prínosu a rizika lieku nezmenený. Výbor CHMP odporúča zmeny v informáciách o lieku a vzhľadom na obmedzený charakter v súčasnosti dostupných údajov o účinnosti lieku Symbioflor 2 pri liečbe syndrómu dráždivého čreva (IBS) dospel k názoru, že sa má uskutočniť štúdia účinnosti v období po uvedení lieku na trh. Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolenia na uvedenie na trh.