

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Το Symbioflor 2 (βακτήρια *Escherichia coli* (κύτταρα και προϊόν αυτόλυσης)) και οι λοιπές εμπορικές ονομασίες (Symbioflor 2) είναι ένα προβιοτικό που περιέχει ζώντα βακτήρια *Escherichia coli*, τα οποία υπάρχουν στη φυσιολογική εντερική χλωρίδα των ανθρώπων. Το Symbioflor 2 αποτελείται από 10 διαφορετικά απομονωμένα στελέχη του *Escherichia coli*, τα οποία είναι εν μέρει προϊόντα αυτόλυσης και εν μέρει ζώντα βακτήρια. Το Symbioflor 2 διατίθεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) στην Αυστρία, τη Γερμανία και την Ουγγαρία ως φάρμακο που δεν χρειάζεται συνταγή (μη συνταγογραφούμενο). Το Symbioflor 2 κυκλοφορεί στην αγορά της Γερμανίας από το 1954 και της Αυστρίας από το 1975.

Το Symbioflor 2 χρησιμοποιείται επί του παρόντος για τις εξής ενδείξεις:

- Ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (Γερμανία).
- Λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού σωλήνα και σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (ευερέθιστο κόλον) (Αυστρία).
- Για τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος (ανοσορρύθμιση): λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος (Ουγγαρία).

Οι άδειες κυκλοφορίας χορηγήθηκαν στην Αυστρία το 2000 (ανανεώθηκαν στις 12 Φεβρουαρίου 2014) και στην Ουγγαρία το 2003, αντίστοιχα. Στη Γερμανία, από τότε που το Symbioflor 2 κυκλοφόρησε στην αγορά πριν από τη θέση σε ισχύ του γερμανικού νόμου περί φαρμάκων το 1978, το Symbioflor 2 χρειάστηκε να υποβληθεί στη διαδικασία ανανέωσης σύμφωνα με την παράγραφο 105 του γερμανικού νόμου περί φαρμάκων, προκειμένου να επιτύχει τη συμμόρφωση της έγκρισης στη Γερμανία με την ενωσιακή νομοθεσία.

Το 2005, βάσει εκτίμησης των διαθέσιμων στοιχείων τη δεδομένη χρονική στιγμή στις αξιούμενες ενδείξεις («λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος», «σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου»), η αίτηση απορρίφθηκε από την αρμόδια γερμανική εθνική αρχή λόγω του ότι δεν είχε τεκμηριωθεί επαρκώς μια θετική σχέση οφέλους-κινδύνου. Μετά την απόρριψη της αίτησης, ο κάτοχος αδείας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) αιτήθηκε τη χορήγηση γερμανικής εθνικής άδειας κυκλοφορίας βάσει του ότι είχε ήδη χορηγηθεί άδεια σε άλλη χώρα της Ευρωπαϊκής Ένωσης (Αυστρία).

Ως εκ τούτου, στις 30 Μαρτίου 2016, η Γερμανία κίνησε διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και ζήτησε από την CHMP να αξιολογήσει τη σχέση οφέλους-κινδύνου του Symbioflor 2 στις αξιούμενες ενδείξεις («λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος», «σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου») και να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την CHMP

Στο πλαίσιο της παρούσας διαδικασίας παραπομπής υποβλήθηκαν δύο αναφορές προς στήριξη της αξιούμενης ένδειξης για τη θεραπεία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ):

- Μια επανάλυση του 2005 μιας μελέτης του 1988 με τίτλο «Efficacy and tolerability of Symbioflor 2: 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», της μελέτης που διεξήχθη το 1988 στη Γερμανία με τίτλο «Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro Gastroenterol, 1993 (Study S2)» και
- Μια μη επεμβατική μελέτη παρατήρησης σε 203 παιδιά και εφήβους που διεξήχθη μεταξύ 2007 και 2008 στη Γερμανία «Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome».

Δεν υποβλήθηκε καμία μελέτη προς στήριξη της ένδειξης για τη θεραπεία των λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος.

Επιπλέον, στις 13 Ιανουαρίου 2017 συγκροτήθηκε μια ad hoc ομάδα εμπειρογνομόνων, από την οποία η CHMP ζήτησε σχόλια σχετικά με τη θεραπεία του ΣΕΕ επί συγκεκριμένων ερωτημάτων ως προς τον θεραπευτικό ρόλο του Symbioflor 2.

Ένδειξη για τη θεραπεία των λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος

Ως «λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος» ορίζεται μια ετερογενής ομάδα μεμονωμένων νόσων, οι οποίες κυμαίνονται από λειτουργικές διαταραχές του οισοφάγου, του στομάχου, του εντέρου, των χοληφόρων και του παγκρέατος έως λειτουργικές ορθοπρωκτικές διαταραχές, με μεγάλο εύρος διαφορετικών υποκείμενων παθοφυσιολογιών και συμπτωματικών οντοτήτων που χρήζουν διαφορετικών τρόπων θεραπείας. Εκτός από τα δεδομένα σχετικά με το ΣΕΕ, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα από ελεγχόμενες ή μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ή βιβλιογραφία για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του Symbioflor 2 στη θεραπεία αυτών των νόσων. Δεδομένης της ετερογένειας της νόσου και της απουσίας δεδομένων, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να υποβάλει στοιχεία προς στήριξη της εν λόγω ένδειξης. Ο ΚΑΚ δεν παρέσχε σχετικά δεδομένα και αποφάσισε να αποσύρει την εν λόγω ένδειξη. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η CHMP αναγνώρισε τη διαγραφή της ένδειξης «λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος».

Ένδειξη για τη θεραπεία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου

Το ΣΕΕ είναι μια νόσος με υψηλά ποσοστά επικράτησης και μια χρόνια πάθηση που χρήζει διαχείρισης σε μακροπρόθεσμη βάση. Δεν είναι απειλητική για τη ζωή, αλλά μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ενώ δεν μπορεί να διατυπωθεί ο ισχυρισμός ότι τα προβιοτικά είναι ή δεν είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία του ΣΕΕ, φαίνεται ότι συγκεκριμένα είδη ή στελέχη προβιοτικών θα μπορούσαν δυνητικά να είναι αποτελεσματικά για συγκεκριμένα συμπτώματα της νόσου. Τα είδη και τα στελέχη που είναι πιο ωφέλιμα πρέπει να προσδιοριστούν ατομικά κατά περίπτωση, ενώ ο μηχανισμός δράσης των προβιοτικών παραμένει υποθετικός.

Οι εκτιμήσεις που παρουσιάστηκαν στην έκθεση για τη μελέτη S2 (1989), βάσει ενός πρωτεύοντος τελικού σημείου «γενικής εκτίμησης» της αποτελεσματικότητας από τον ερευνητή κατά το τέλος της δοκιμής, κατέδειξαν ότι το Symbioflor 2, χορηγούμενο για διάστημα 8 εβδομάδων, είχε καλύτερες εκβάσεις από το εικονικό φάρμακο στα περισσότερα από τα εκτιμηθέντα τελικά σημεία. Συνολικά, οι εκτιμήσεις που παρουσιάστηκαν από τον ΚΑΚ υπέδειξαν ότι η μείωση στη βαθμολογία συμπτωμάτων ήταν πιο σημαντική στο Symbioflor 2 από ό,τι στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου.

Στην αναφορά επανεκτίμησης της μελέτης S2 (2005), τα τελικά σημεία επανακαθορίστηκαν, με συνδυασμό των παραμέτρων μιας ασθενοκεντρικής αξιολόγησης των αυθόρμητα αναφερθέντων συμπτωμάτων με τα τελικά σημεία βάσει κλινικής εξέτασης από τον ιατρό. Τα νέα καθορισμένα πρωτεύοντα τελικά σημεία σε αυτήν την επανεκτίμηση εκτιμήθηκαν με κατάλληλη στατιστική μεθοδολογία και ήταν αυστηρά ως προς την επιτυχία της θεραπείας, επειδή ως «ανταποκρινόμενοι» εκλήφθηκαν μόνο οι ασθενείς που ήταν τελείως απαλλαγμένοι από συμπτώματα. Οι αναλύσεις κατέδειξαν σημαντική στατιστική ανωτερότητα της δραστικής θεραπείας σε σχέση με το εικονικό φάρμακο σε όλα σχεδόν τα εκτιμηθέντα τελικά σημεία. Τα ευρήματα ήταν σταθερά μεταξύ των υποομάδων ηλικίας και φύλου.

Η CHMP επισήμανε επίσης ότι τα αποτελέσματα της μελέτης παρατήρησης σε παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών με ΣΕΕ υπέδειξαν πιθανή αποτελεσματικότητα του Symbioflor 2.

Παρόλο που η μελέτη S2 διεξήχθη πριν τεθούν σε ισχύ οι απαιτήσεις της τρέχουσας κατευθυντήριας γραμμής για το ΣΕΕ «Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome» (CPMP/EWP/785/97) ή το προηγούμενο σημείο προς εξέταση της CHMP, το αρχικό

πρωτόκολλο της μελέτης S2 δεν προσδιόριζε πρωτεύον τελικό σημείο ούτε περιλάμβανε στο πρόγραμμα στατιστική ανάλυση. Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων ήταν περιγραφική και, ως εκ τούτου, δεν επέτρεπε τον καθορισμό του εάν οι διαφορές μεταξύ της αποτελεσματικότητας του Symbioflor 2 και του εικονικού φαρμάκου ήταν στατιστικά διαφορετικές και κλινικά σημαντικές. Πρόσθετα συστηματικά σφάλματα μπορεί να έχουν προκύψει από διάφορες άλλες ανεπάρκειες που διαπιστώθηκαν στη διεξαγωγή της μελέτης S2, όπως το γεγονός ότι το τελικό σημείο βασιζόταν αποκλειστικά στη βαθμολογία του ερευνητή σε εβδομαδιαία βάση και όχι στην αυτοαξιολόγηση του ασθενούς που ήταν εγγύτερη στη χορήγηση του Symbioflor 2. Απουσία εισαγωγικής φάσης και συγκεκριμένων κριτηρίων ένταξης, υπήρχε επίσης ανεπαρκής διασφάλιση ότι ο πληθυσμός ασθενών έπασχε από ΣΕΕ. Επιπλέον, η CHMP ήταν της άποψης ότι η επάρκεια ενός κριτηρίου γενικής εκτίμησης που καθορίστηκε από τον ΚΑΚ για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Symbioflor 2 στη θεραπεία του ΣΕΕ ήταν αμφισβητήσιμη σε σύγκριση με τη συγκεκριμένη, καλύτερα μετρήσιμη και λιγότερο υποκειμενική εκτίμηση των ανωμαλιών και του πόνου που σχετίζονται με μεταβολές στις κενώσεις.

Παρόλο που τα αποτελέσματα της μελέτης S2 υποδεικνύουν μια πιθανή αποτελεσματικότητα του Symbioflor 2 στη θεραπεία του ΣΕΕ, παρατηρήθηκε μεγάλη ανεξήγητη ετερογένεια μεταξύ κέντρων ως προς την επίδραση της θεραπείας και το ποσοστό ανταπόκρισης. Ενώ πολλά κέντρα δεν ανέφεραν κανένα ανταποκρινόμενο, τα συνολικά αποτελέσματα βασίστηκαν σε ένα κέντρο. Με αποκλεισμό του συγκεκριμένου κέντρου, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική επίδραση κέντρου και η στατιστική σημασία απωλέσθηκε για αμφότερες τις συμπρωτεύουσες μεταβλητές, καθώς και για το τελικό σημείο γενικής αξιολόγησης του ιατρού. Επιπλέον, πιθανές ανωμαλίες στη διεξαγωγή της μελέτης θέτουν υπό αμφισβήτηση την ακεραιότητα των δεδομένων: για παράδειγμα, για δύο κέντρα, οι επισκέψεις όλων των ασθενών, εκτός από έναν, πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης στο ακριβές μεσοδιάστημα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, με μία από τις ημερομηνίες να είναι επίσημη αργία. Τα πηγαία δεδομένα δεν είναι, ωστόσο, διαθέσιμα πλέον.

Το 2005, αντί της διεξαγωγής μιας νέας μελέτης σύμφωνα με το ισχύον τότε έγγραφο «Note for guidance on statistical principles for clinical trials» (CPMP/ICH/363/96), ο ΚΑΚ αποφάσισε να διεξαγάγει μια post hoc επανεκτίμηση της μελέτης S2, δηλ. να τεκμηριώσει τον καθορισμό της κύριας υπόθεσης, του αντίστοιχου προγράμματος εκτίμησης και των μεθόδων στατιστικής ανάλυσης εν πλήρει γνώσει των αποτελεσμάτων. Μια τέτοια επανανάλυση εν πλήρει γνώσει των αποτελεσμάτων ενέχει τον κίνδυνο εισαγωγής συστηματικών σφαλμάτων που διακυβεύουν την ακεραιότητα μιας μελέτης.

Ως εκ τούτου, η CHMP συμπέρανε ότι η πιθανότητα να διακυβευτεί η εγκυρότητα των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης από σημαντικά συστηματικά σφάλματα δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επιπλέον, η CHMP επεσήμανε ότι τα δεδομένα που προέκυψαν στο πλαίσιο της μελέτης S2 δεν έχουν τεκμηριώσει τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του Symbioflor 2 πέραν των 8 εβδομάδων θεραπείας.

Τέλος, η αξία μιας μελέτης παρατήρησης σε παιδιά και εφήβους για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένη. Τα δεδομένα δεν ήταν ελεγχόμενα και, συνεπώς, δεν καλύπτουν τη συμβολή των αυθόρμητα αναφερόμενων διακυμάνσεων στα συμπτώματα του ΣΕΕ ή μιας ανταπόκρισης στο εικονικό φάρμακο κατά την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του Symbioflor 2. Για την απόδειξη της αποτελεσματικότητας του Symbioflor 2 στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών θα απαιτούνταν μια προοπτική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη και ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή σύμφωνα με την κατευθυντήρια γραμμή CPMP/EWP/785/97 σε ισχύ κατά τον χρόνο διεξαγωγής της μελέτης. Η CHMP συμπέρανε ότι αυτή η μελέτη δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι υποστηρίζει επαρκώς μια ένδειξη για το Symbioflor 2 στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Ελλείψει υποβολής σχετικών δεδομένων από τον ΚΑΚ και εν όψει των αβεβαιοτήτων σχετικά με την απόδειξη της αποτελεσματικότητας στη μελέτη S2, η CHMP συμπέρανε ότι αυτά τα αποτελέσματα δεν μπορούν να παρεκταθούν από τους ενήλικες στα παιδιά ή τους εφήβους. Η ΠΧΠ τροποποιήθηκε ώστε να αντικατοπτρίζει ότι η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.

Συνοπτικά, απουσία έγκυρης στατιστικής εκτίμησης και δεδομένου του κινδύνου συστηματικών σφαλμάτων και της ανεπάρκειας στοιχείων που να συμβάλλουν στη στήριξη της ευρωστίας και της ισχύος των αποτελεσμάτων (καθώς τα αποτελέσματα βασίζονται σε μία μόνο βασική δοκιμή), η CHMP δεν κατάφερε να εξαγάγει ένα οριστικό συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Symbioflor 2 στο ΣΕΕ ή υποτύπο του ΣΕΕ. Σε αυτή τη βάση και λαμβανομένης υπόψη της απουσίας νέων δεδομένων από την αρχική άδεια κυκλοφορίας, η CHMP θεώρησε απαραίτητες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος ώστε να συμπεριλαμβάνονται οι πληροφορίες της παρούσας επανεξέτασης. Επιπλέον, η CHMP ζήτησε να διεξαγάγει ο ΚΑΚ μια καλά σχεδιασμένη και με επαρκή ισχύ πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας, η οποία θα επιτρέψει αναλύσεις του σχετικού υποπληθυσμού για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του Symbioflor 2 στη θεραπεία του ΣΕΕ γενικά έναντι υποτύπων της νόσου, όπως ΣΕΕ τύπου C και ΣΕΕ τύπου D, στο φύλο, στη βαρύτητα της νόσου και για την επιβεβαίωση της διάρκειας της αποτελεσματικότητας του Symbioflor 2 στο ΣΕΕ.

Στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης, υπήρχαν αντίστοιχα 50 ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναφέρθηκαν στην ομάδα του Symbioflor 2 και 44 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου για τη Μελέτη S2 σε 79 ασθενείς. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα ήταν γενικά καλοήγη ως προς τη φύση τους και περιορίζονταν κυρίως στον γαστρεντερικό σωλήνα (όπως κοιλιακό άλγος και ναυτία) ή σχετίζονταν με την εμφάνιση εξανθήσεων του δέρματος. Αυτό το σχετικά καλοήγη προφίλ ασφάλειας επιβεβαιώθηκε από δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Στη μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη σε παιδιά και εφήβους δεν παρατηρήθηκε κανένα ανεπιθύμητο συμβάν. Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι σε αυτήν τη μελέτη θα ήταν αναμενόμενη η αναφορά σημαντικού αριθμού ανεπιθύμητων συμβάντων λόγω της υποκείμενης νόσου, ανεξάρτητα από το προφίλ ασφάλειας του Symbioflor 2. Συνεπώς, αυτή η μελέτη δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι συμβάλλει στην περαιτέρω τεκμηρίωση του προφίλ ασφάλειας του Symbioflor 2.

Η CHMP επεσήμανε ότι στο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης δεν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για τη θεραπεία πέραν των 8 εβδομάδων. Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, αναφέρθηκαν στο σύστημα Eudravigilance μόνο 18 ανεπιθύμητες ενέργειες για το Symbioflor 2, καλύπτοντας τόσο τη θεραπεία του ΣΕΕ όσο και άλλες λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος παρά τη σημαντική έκθεση επί πολλές δεκαετίες κυκλοφορίας στην αγορά και το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που τέθηκε σε εφαρμογή από τον ΚΑΚ από τις αρχές του 2000. Τέλος, η CHMP επεσήμανε ότι ο συνολικός αριθμός αναφορών ήταν χαμηλός και, κατά το φαινόμενο Weber, είναι πιθανή η μείωση στην αναφορά ανεπιθύμητων συμβάντων με την πάροδο του χρόνου. Είναι, συνεπώς, απίθανο τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά να παράσχουν σημαντικές περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με το προφίλ ασφάλειας του Symbioflor 2 στη θεραπεία του ΣΕΕ. Γενικά, η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι, παρόλο που η αναφορά μπορεί να υπήρξε υποβέλτιστη και παραμένουν αβεβαιότητες όσον αφορά τη φύση και τη συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων που εμφανίζονται με το Symbioflor 2 προκειμένου να χαρακτηριστεί πλήρως το προφίλ ασφάλειάς του και κυρίως το μακροπρόθεσμο προφίλ ασφάλειάς του, από την ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας δεν προέκυψαν ιδιαίτερες ανησυχίες. Ωστόσο, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι έμμεσοι κίνδυνοι που συνδέονται με την πρόσληψη ενός δυνητικά αναποτελεσματικού φαρμάκου για το ΣΕΕ όσον αφορά τη συνεχιζόμενη υποβάθμιση της ποιότητας ζωής και τις πιθανές συνέπειες στη συμπεριφορά που σχετίζεται με την εργασία και την αναζήτηση ιατρικής φροντίδας.

Η CHMP συμφώνησε με την πρόταση του ΚΑΚ για τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος, ώστε να συμπεριλαμβάνουν τις πληροφορίες της παρούσας επανεξέτασης και συμπέρανε ότι, δεδομένης της μακράς παρουσίας του στην αγορά με περιορισμένη αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου, το προφίλ ασφάλειας του Symbioflor 2 αναμένεται γενικά καλό.

Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP

Εκτιμώντας ότι,

- Η CHMP έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για το Symbioflor 2 (βακτήρια *Escherichia coli* (κύτταρα και προϊόν αυτόλυσης)) και τις λοιπές εμπορικές ονομασίες (Symbioflor 2).
- Η CHMP επανεξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές μελέτες, δημοσιευμένη βιβλιογραφία, εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά, συμπεριλαμβανομένων έγγραφων απαντήσεων και επικοινωνίας εκ μέρους των ΚΑΚ, σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Symbioflor 2 στις προτεινόμενες ενδείξεις τους, ενώ ζήτησε επίσης τη γνωμοδότηση της ad hoc ομάδας εμπειρογνομόνων για το Symbioflor 2.
- Η CHMP έκρινε ότι οι «λειτουργικές διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος» είναι μια ετερογενής ομάδα μεμονωμένων νόσων με μεγάλο εύρος διαφορετικών υποκείμενων παθοφυσιολογιών και συμπτωμάτων που χρήζουν διαφορετικών τρόπων αντιμετώπισης. Η CHMP αναγνώρισε την πρόταση του ΚΑΚ για διαγραφή της συγκεκριμένης ένδειξης καθώς, απουσία δεδομένων για τη στήριξη της θεραπείας των λειτουργικών διαταραχών του γαστρεντερικού συστήματος, δεν ήταν δυνατή η τεκμηρίωση μιας θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου για το Symbioflor 2.
- Η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι, παρόλο που τα αποτελέσματα της μελέτης S2 φάνηκαν να υποδεικνύουν μια πιθανή αποτελεσματικότητα του Symbioflor 2 στο ΣΕΕ σε ενήλικους ασθενείς, η πιθανότητα εισαγωγής σημαντικών συστηματικών σφαλμάτων που θα διακύβευαν την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Επιπλέον, απουσία έγκυρων στατιστικών εκτιμήσεων και δεδομένης της ανεπάρκειας των στοιχείων που συμβάλλουν στην υποστήριξη της ευρωστίας και της ισχύος των αποτελεσμάτων, η CHMP δεν κατάφερε να εξαγάγει οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα του Symbioflor 2, ούτε να καθορίσει εάν το Symbioflor 2 είναι αποτελεσματικό στο ΣΕΕ γενικά ή σε οποιονδήποτε υποτύπο του ΣΕΕ. Ωστόσο, η CHMP συμπέρανε ότι δεν υπήρξαν νέα στοιχεία που να θεμελιώσουν αλλαγή στην τεκμηριωμένη σχέση οφέλους-κινδύνου από την αρχική άδεια κυκλοφορίας για το Symbioflor 2 σε ενήλικες για τη θεραπεία του ΣΕΕ.
- Η CHMP επισήμανε επίσης ότι τα αποτελέσματα της μελέτης παρατήρησης σε παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών με ΣΕΕ υπέδειξαν πιθανή αποτελεσματικότητα του Symbioflor 2. Τα δεδομένα, ωστόσο, δεν είχαν ελεγχθεί. Η αξία μιας μελέτης παρατήρησης για την τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητας του προϊόντος στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών είναι περιορισμένη και, συνεπώς, η CHMP συμπέρανε ότι αυτή η μελέτη δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι υποστηρίζει επαρκώς την αποτελεσματικότητα του Symbioflor 2 στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Ελλείψει υποβολής σχετικών δεδομένων από τον ΚΑΚ για την υποστήριξη της παιδιατρικής χρήσης και εν όψει των αβεβαιοτήτων σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου στη μελέτη S2, η CHMP συμπέρανε ότι η παρέκταση των αποτελεσμάτων από τους ενήλικες στα παιδιά δεν ήταν αιτιολογημένη. Ως προς αυτό, η ΠΧΠ τροποποιείται ώστε να αντικατοπτρίζει ότι η αποτελεσματικότητα στα παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί.
- Αναγνωρίζοντας τους περιορισμούς του τεκμηριωμένου προφίλ ασφάλειας του Symbioflor 2, η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να διεξαγάγει μια καλά σχεδιασμένη και με επαρκή ισχύ πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μετεγκριτική μελέτη αποτελεσματικότητας, η οποία θα επιτρέψει αναλύσεις του σχετικού υποπληθυσμού για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας του Symbioflor 2 στη θεραπεία του ΣΕΕ γενικά έναντι υποτύπων της νόσου, όπως ΣΕΕ τύπου C και ΣΕΕ τύπου D, στο φύλο, στη βαρύτητα της νόσου και για την επιβεβαίωση της διάρκειας της αποτελεσματικότητας του Symbioflor 2 στο ΣΕΕ.

- Λαμβανομένων υπόψη των δεδομένων ασφάλειας από την κλινική δοκιμή και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά με το Symbioflor 2, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι κίνδυνοι που καταδείχθηκαν ήταν συνολικά χαμηλοί.

Γνώμη της CHMP

Βάσει της επανεξέτασης όλων των διαθέσιμων δεδομένων στο πλαίσιο αυτής της διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 31, η CHMP συμπεραίνει ότι δεν υπάρχουν νέα στοιχεία από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας για το Symbioflor 2 (βακτήρια *Escherichia coli* (κύτταρα και προϊόν αυτόλυσης)) και τις λοιπές ονομασίες. Συνεπώς, το προηγούμενο συμπέρασμα των εθνικών αρμόδιων αρχών σχετικά με τη θετική σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει αμετάβλητο. Η CHMP εισηγείται τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος και εν όψει των περιορισμών των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων αποτελεσματικότητας για το Symbioflor 2 στη θεραπεία του συνδρόμου ευερέθιστου εντέρου (ΣΕΕ), η CHMP διατύπωσε τη γνώμη ότι θα πρέπει να διεξαχθεί μια μελέτη αποτελεσματικότητας μετά τη χορήγηση της άδειας. Ως εκ τούτου, η CHMP συνιστά την τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας.