

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Symbioflor 2 (*Escherichia coli* bakterid (rakud ja autolüsaat)) ja seotud nimetused (Symbioflor 2) on terve inimese soolestiku mikroflooras leiduvaid *Escherichia coli* elusbaktereid sisaldav probiootikum. Symbioflor 2 koosneb 10 erinevast *Escherichia coli* isolaadist; osa bakteritest on autolüüsunud ja osa elusbakterid. Ravimit Symbioflor 2 turustatakse Euroopa Liidus (EL) Austrias, Saksamaal ja Ungaris käsimüügiravimina. Ravimit Symbioflor 2 on Saksamaal turustatud alates 1954. aastast ja Austrias 1975. aastast.

Ravimit Symbioflor 2 kasutatakse praegu järgmistel näidustustel:

- immuunsüsteemi reguleerimine, seedetrakti häired, soole ärritussündroom (Saksamaa);
- seedetrakti funktsionaalsed häired ja soole ärritussündroom (Austria);
- immuunsüsteemi reguleerimine (immuunregulatsioon): seedetrakti funktsionaalsed häired (Ungari).

Austrias anti ravimi müügiluba 2000. aastal (pikendatud 12. veebruaril 2014) ja Ungaris 2003. aastal. Kuna Saksamaal lasti Symbioflor 2 turule enne Saksamaa ravimiseaduse jõustumist 1978. aastal, tuli selle müügiluba kooskõlas ravimiseaduse paragrahviga 105 uuendada, et see vastaks liidu õigusaktidele.

2005. aastal keeldus Saksamaa pädev asutus pärast taotletud näidustuste (seedetrakti funktsionaalsed häired, soole ärritussündroom) kohta tol ajal kättesaadavate tõendite hindamist taotluse rahuldamisest, põhjendades, et puudusid piisavad tõendid positiivse kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta. Pärast taotluse tagasilükkamist taotles müügiloa hoidja Saksamaa müügiluba põhjendusega, et ravimile oli juba antud müügiluba teises Euroopa Liidu liikmesriigis (Austrias).

Saksamaa algatas 30. märtsil 2016 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata ravimi Symbioflor 2 kasulikkuse ja riski tasakaalu taotletud näidustustel (seedetrakti funktsionaalsed häired, soole ärritussündroom) ning avaldada arvamust, kas asjakohased müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Inimravimite komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Soole ärritussündroomi ravi hõlmava taotletud näidustuse toetuseks esitati selles esildismenetluses kaks aruannet:

- 2005. aasta kordusanalüüs järgmise 1988. aasta uuringu kohta: „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” (Symbioflor 2 efektiivsus ja talutavus: randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime platseebokontrolliga uuring 298-l ärritatud soole sündroomiga 8 nädalat pidevat Symbioflor 2 ravi saanud patsiendil (IV faasi kliiniline uuring). Täiendav integreeritud kliinilise uuringu lõpparuanne PAZ 9527-5-S2) 1988. aastal Saksamaal tehtud uuringust „Schaffstein, W. ja Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro Gastroenterol, 1993” (edaspidi „uuring S2”); ja
- Saksamaal ajavahemikul 2007–2008 lastel ja noorukitel (203 patsienti) tehtud mittesekkuv vaatlusuuring „Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome” (Symbioflor 2 efektiivsus ja talutavus ärritatud soole sündroomiga lastel).

Seedetrakti funktsionaalsete häirete näidustuse toetuseks ühtki uuringut ei esitatud.

Lisaks kutsuti 13. jaanuaril 2017 kokku ajutise eksperdirühma koosolek, kus inimravimite komitee küsis soole ärritussündroomi ravis kogenud ekspertidelt tagasisidet konkreetsetes küsimustes ravimi Symbioflor 2 terapeutilise rolli kohta.

Seedetrakti funktsionaalsete häirete ravi näidustus

Seedetrakti funktsionaalsed häired on eraldi haiguste (söögitoru, mao, soole, sapiteede ja pankrease funktsionaalsetest häiretest anorektaalsete funktsionaalsete häireteni) heterogeenne rühm, neil haigustel on mitmesugused patofüsioloogiad ja sümptomaatilised tunnused ja nad vajavad eri raviviise. Peale soole ärritussündroomi käsitlevate andmete puuduvad kontrollitud või kontrollimata kliiniliste uuringute või teaduskirjanduse andmed, mille alusel hinnata ravimi Symbioflor 2 efektiivsust ja ohutust nende haiguste ravis. Võttes arvesse kõnealuse haigusterühma heterogeensust ja andmete puudumist, nõudis inimravimite komitee müügiloo hoidjalt tõendeid selle näidustuse toetamiseks. Müügiloo hoidja selliseid andmeid ei esitanud ja otsustas kõnealuse näidustuse müügilooast välja jätta. Inimravimite komitee nõustus selles menetluses näidustuse „seedetrakti funktsionaalsed häired“ väljajätmisega.

Soole ärritussündroomi ravi näidustus

Soole ärritussündroom on suure levimusega krooniline haigusseisund, mis vajab pikaajalist reguleerimist. See ei ole eluohtlik, kuid võib oluliselt halvendada patsientide elukvaliteeti. Kuigi ei ole võimalik täie kindlusega väita, et probiootikumid on soole ärritussündroomi ravis efektiivsed, võivad teatud probiootilised bakteriliigid või -tüved olla haiguse teatud sümptomite leevendamisel efektiivsed. Mis liigid ja tüved on kõige efektiivsemad, tuleb määrata igal üksikjuhtumil eraldi ning probiootikumide toimemehhanism ei ole selge.

Uuringu S2 aruandes (1989) esitatud hinnangutest, mis põhinesid uurija uuringu lõpus esitatud üldise efektiivsushinnangu esmasel tulemusnäitajal, nähtus, et ravimi Symbioflor 2 manustamisel 8 nädala jooksul olid ravitulemused enamiku hinnatud näitajate korral paremad kui platseeboga. Üldiselt viitasid müügiloo hoidja esitatud hinnangud sellele, et sümptomite skooride vähenemine oli Symbioflor 2 rühmas märgatavam kui platseeborühmas.

Uuringu S2 kordusanalüüsi aruandes (2005) määratleti näitajad uuesti, ühendades spontaansete sümptomite patsiendikesksel hindamisel põhinevad näitajad arstliku läbivaatuse näitajatega. Selles kordusanalüüsis uuesti määratletud esmaseid tulemusnäitajaid hinnati asjakohaste statistiliste meetoditega, kusjuures ravivastust hinnati rangelt, st ravivastusega patsientideks loeti ainult need, kel sümptomid täielikult puudusid. Analüüsid näitasid aktiivravi statistiliselt olulist paremust võrreldes platseeboga peaaegu kõikide hinnatud tulemusnäitajate korral. Tulemused olid vanuserühmade ja sugupoolte vahelises võrdluses järjepidevad.

Inimravimite komitee võttis teadmiseks ka asjaolu, et vaatlusuuringus, milles osalesid soole ärritussündroomiga vanemad kui 4-aastased lapsed, näitasid tulemused ravimi Symbioflor 2 võimalikku efektiivsust.

Kuigi uuring S2 tehti enne, kui jõustusid soole ärritussündroomi käsitleva juhendi (Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome, CPMP/EWP/785/97) nõuded ja inimravimite komitee varasemad soole ärritussündroomi käsitlevad soovitusel, ei määratlenud uuringu S2 algprotokoll esmast tulemusnäitajat ega näinud ette statistilist analüüsi. Tulemuste hindamine oli kirjeldavat laadi ega võimaldanud seetõttu kindlaks teha, kas erinevused ravimi Symbioflor 2 ja platseebo efektiivsuses olid statistiliselt ja kliiniliselt olulised. Täiendavat kallutatust võisid põhjustada mitmesugused muud uuringu S2 korraldamisega seotud puudused, sealhulgas asjaolu, et tulemusnäitaja põhines ainult uurijapoolsel iganädalasel hindamisel ja mitte ravimit Symbioflor 2 manustanud patsientide enda hinnangutel. Uuringueelse kontrolliperioodi ja konkreetsete uuringusse kaasamise kriteeriumide puudumise tõttu ei olnud ka täielikult selge, kas kõik patsiendid kannatasid soole ärritussündroomi all. Lisaks oli inimravimite komitee arvamusel, et

müügiloo hoidja määratletud üldkriteeriumid ravimi Symbioflor 2 efektiivsuse hindamiseks soole ärritussündroomi ravis ei pruukinud olla asjakohased võrreldes väljaheidetega seotud kõrvalekallete ja valu muutumisega, mis on hindamisalusena konkreetsem, paremini mõõdetav ja objektiivsem.

Kuigi uuringu S2 tulemused viitavad ravimi Symbioflor 2 võimalikule efektiivsusele soole ärritussündroomi ravis, täheldati uuringukeskuste lõikes ravitoime ja ravivastuse määra olulist seletamatut heterogeensust. Mitu keskust ei teatanud ühestki ravivastusega patsiendist ja üldtulemused lähtusid peamiselt ühest keskusest. Seda keskust mitte arvestades täheldati statistiliselt olulist keskuseefekti ning mõlemad esmased tulemusnäitajad ja ka arstipoolse üldhinnangu tulemusnäitaja kaotasid oma statistilise olulisuse. Peale selle tekitavad andmetervikluse suhtes kahtlusi võimalikud puudused uuringu korraldamises: näiteks kahes keskuses toimusid kõikide patsientide (v.a üks patsient) visiidid vastavalt uuringuprotokollile kogu uuringuperioodi vältel täpselt samade ajavahemike tagant, kusjuures üks kuupäev langes riigipühale. Lähteandmed ei ole aga enam kättesaadavad.

Selle asemel, et teha uus uuring kooskõlas tol ajal kehtinud juhendiga „Note for guidance on statistical principles for clinical trials“ CPMP/ICH/363/96 kliiniliste uuringute statistiliste põhimõtete kohta, otsustas müügiloo hoidja teha 2005. aastal uuringu S2 *post-hoc* kordusanalüüsi, st määratledes peahüpoteesi, vastava hindamiskava ja statistilised analüüsimeetodid, olles seejuures täielikult teadlik uuringu tulemustest. Kordusanalüüs, kusjuures uuringu tulemused on täielikult teada, loob kallutatuse riski, mis võib ohustada uuringu usaldusväärsust.

Seetõttu ei saanud inimravimite komitee välistada võimalust, et oluline kallutus ohustas uuringu tulemuste kehtivust. Lisaks märkis inimravimite komitee, et uuringus S2 kogutud andmed ei ole tõendanud ravimi Symbioflor 2 pikaajalist efektiivsust pikema kui 8-nädalase ravi korral.

Ühtlasi ei peeta lastel ja noorukitel tehtud vaatlusuuringut sobivaks ravimi efektiivsuse tõendamiseks selles patsiendipopulatsioonis. Andmed ei olnud kontrollitud ja nende rolli soole ärritussündroomi sümptomite spontaansetes muutustes ega platseebovastuses ravimi Symbioflor 2 kasulikkuse ja riski hindamisel ei arvestatud. Ravimi Symbioflor 2 efektiivsuse tõendamiseks selles patsiendipopulatsioonis oleks vaja olnud randomiseeritud prospektiivset topeltpimedat platseebokontrolliga uuringut kooskõlas uuringu tegemise ajal kehtinud juhendiga CPMP/EWP/785/97. Inimravimite komitee järeldas, et kõnealune uuring ei toeta piisavalt Symbioflor 2 näidustust selles vanuserühmas kasutamiseks. Kuna müügiloo hoidja ei esitanud asjakohaseid andmeid ja võttes arvesse ebaselgust seoses efektiivsuse tõendamisega uuringus S2, järeldas inimravimite komitee, et kõnealuseid tulemusi ei ole võimalik ekstrapoleerida täiskasvanutelt lastele või noorukitele. Ravimi omaduste kokkuvõtet muudeti vastavalt, kajastades asjaolu, et efektiivsust lastel ei ole tõendatud.

Arvestades kehtiva statistilise hinnangu puudumist, kallutatuse riski ning tulemuste usaldusväärsust ja paikapidavust toetavate andmete vähesust (tõendid põhinesid vaid ühel põhiuuringul), ei olnud inimravimite komiteel kokkuvõttes võimalik teha järeldust ravimi Symbioflor 2 efektiivsuse kohta soole ärritussündroomi või selle alavormide korral. Kuna alates algse müügiloo väljastamisest ei ole uusi andmeid esitatud, pidas inimravimite komitee seetõttu vajalikuks muudatusi ravimiteabes, et kajastada käesolevas läbivaatamismenetluses selgunud teavet. Peale selle nõudis inimravimite komitee müügiloo hoidjalt hästi kavandatud ülesehitusega ja statistiliselt usaldusväärse randomiseeritud mitmekeskuselise topeltpimedaga platseebokontrolliga müügiloo saamise järgse efektiivsusuuringu läbiviimist, mis võimaldaks asjakohaseid alapopulatsiooni analüüse, et hinnata Symbioflor 2 ravi efektiivsust soole ärritussündroomi korral üldiselt ja selle alavormide (kõhukinnisusega vorm ja kõhulahtisusega vorm) korral sugupoolte ja haiguse raskusastmete lõikes ning uurida efektiivsuse püsivust, et lõppkokkuvõttes kinnitada Symbioflor 2 efektiivsust soole ärritussündroomi ravis.

Kliinilises arendusprogrammis teatati Symbioflor 2 rühmas 50 kõrvalnähest ja uuringu S2 platseeborühmas 44 kõrvalnähest 79 patsiendil. Need kõrvalnähud olid enamikus kergekujulised ja

piirdusid enamasti seedetraktiga (kõhuvalu ja iiveldus) või olid seotud nahapunetusega. Turustamisjärgsed andmed kinnitasid sellist võrdlemisi soodsat ohutusprofiili.

Lastel ja noorukitel tehtud vaatlusuuringus kõrvalnähtudest ei teatatud. Inimravimite komitee oli arvamisel, et märkimisväärne kõrvalnähtude arv oleks selles uuringus olnud ootuspärane põhihaiguse tõttu, olenemata Symbioflor 2 ohutusprofiilist. Seetõttu ei saa järeldada, et kõnealune uuring toetab Symbioflor 2 ohutusprofiili täpsustamist.

Inimravimite komitee märkis, et kliiniline arendusprogramm ei sisaldanud andmeid pikema kui 8-nädalase ravi kohta. Võttes arvesse turustamisjärgseid kogemusi, on andmebaasi EudraVigilance teatatud vaid 18st Symbioflor 2 kõrvalnähtust nii soole ärritussündroomi kui ka teiste seedetrakti funktsionaalsete häirete korral, olenemata asjaolust, et ravimit on turustatud ja laialdaselt kasutatud aastakümneid, ning müügiloa hoidja 2000. aastate alguses kehtestatud ravimiohutuse järelevalve süsteemist. Ühtlasi märkis inimravimite komitee, et teadete koguarv on väike ning et Weberi efekti silmas pidades on kõrvalnähtude teadete vähenemine aja jooksul ootuspärane. Seetõttu on ebatõenäoline, et turustamisjärgsed andmed pakuvad olulist lisateavet ravimi Symbioflor 2 ohutusprofiili kohta soole ärritussündroomi ravis. Üldjoontes oli inimravimite komitee arvamisel, et kuigi kõrvalnähtudest oli teatatud vähe ning teadmised Symbioflor 2 kõrvalnähtude laadi ja esinemissageduse kohta ei ole endiselt piisavad, et võimaldada täielikult kirjeldada ravimi ohutusprofiili ja eelkõige pikaajalist ohutusprofiili, ei tekitanud ohutusandmete analüüs erilisi kahtlusi. Arvesse tuleb aga võtta kaudseid riske, mis kaasnevad soole ärritussündroomi korral tõenäoliselt ebaefektiivse ravimi manustamisega, pidades silmas, et patsiendi elukvaliteet ei parane, ning võimalikke tagajärgi seoses patsientide töövõimega ja tervishoiuteenuste kasutamise valmidusega.

Inimravimite komitee nõustus müügiloa hoidja ettepanekuga lisada ravimiteabesse käesoleva läbivaatamismenetluse teave ning järeldas, et võttes arvesse Symbioflor 2 pikaajast turulolekut ja seejuures väikest kõrvalnähtude teadete arvu, peetakse ravimi ohutusprofiili üldiselt soodsaks.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- inimravimite komitee arutas ravimit Symbioflor 2 (*Escherichia coli* bakterid (rakud ja autolüsaat)) ja seotud nimetusi (Symbioflor 2) direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetlusega;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik kliiniliste uuringute, avaldatud kirjanduse, turustamisjärgse kogemuse kättesaadavad andmed, sh müügiloa hoidja kirjalikult esitatud andmed Symbioflor 2 efektiivsuse ja ohutuse kohta asjaomastel näidustustel, ning küsis Symbioflor 2 kohta arvamust ka ajutiselt eksperdirühmalt;
- inimravimite komitee järeldas, et seedetrakti funktsionaalsed häired on eraldi haiguste heterogeenne rühm, neil haigustel on mitmesugused patofüsioloogiad ja sümptomid ja nad vajavad eri raviviise. Inimravimite komitee võttis teadmiseks müügiloa hoidja ettepaneku see näidustus välja jätta, kuna seedetrakti funktsionaalsete häirete ravi näidustust toetavate andmete puudumisel ei olnud võimalik kinnitada Symbioflor 2 positiivset kasulikkuse ja riski tasakaalu;
- inimravimite komitee oli arvamisel, et ehkki uuringu S2 tulemused viitasid arvatavalt Symbioflor 2 võimalikule efektiivsusele soole ärritussündroomiga täiskasvanud patsientidel, ei olnud võimalik välistada võimalust, et oluline kallutatuse ohustas tulemuste kehtivust. Kehtiva statistilise hinnangu puudumise ning tulemuste usaldusväärsust ja paikapidavust toetavate andmete vähesuse tõttu ei olnud inimravimite komiteel võimalik teha kindlaid järeldusi Symbioflor 2 efektiivsuse kohta ega kinnitada, kas Symbioflor 2 on efektiivne soole ärritussündroomi ravis üldiselt või selle alavormide korral. Sellegipoolest järeldas inimravimite komitee, et puudusid mis tahes uued andmed, et

põhjustada muudatust kasulikkuse ja riski tasakaalus, mis on kehtinud alates Symbioflor 2 müügiloo väljastamisest soole ärritussündroomiga täiskasvanute raviks;

- inimravimite komitee võttis teadmiseks ka asjaolu, et vaatlusuuringus, milles osalesid soole ärritussündroomiga vanemad kui 4-aastased lapsed, näitasid tulemused ravimi Symbioflor 2 võimalikku efektiivsust. Andmed ei olnud aga kontrollitud. Vaatlusuuringu väärtus ravimi efektiivsuse tõendamiseks selles patsiendipopulatsioonis on piiratud ning seetõttu järeltas inimravimite komitee, et kõnealune uuring ei tõenda piisavalt Symbioflor 2 efektiivsust selles vanuserühmas. Kuna müügiloo hoidja ei esitanud asjakohaseid andmeid lastel kasutamise näidustuse toetamiseks ja võttes arvesse ebaselgust seoses üksnes täiskasvanutel tehtud uuringus S2 avaldunud kasulikkuse ja riskidega, järeltas inimravimite komitee, et tulemuste ekstrapoleerimine täiskasvanutelt lastele või noorukitele ei ole põhjendatud. Ravimi omaduste kokkuvõtet muudeti vastavalt, kajastades asjaolu, et efektiivsus lastel ei ole tõendatud;
- võttes arvesse Symbioflor 2 efektiivsusomadustega seotud teadmiste piiratud, nõudis inimravimite komitee müügiloo hoidjalt hästi kavandatud ülesehitusega ja statistiliselt usaldusväärse randomiseeritud mitmekeskuselise topeltpime platseebokontrolliga müügiloo saamise järgse efektiivsusuuringu läbiviimist, mis võimaldaks asjakohaseid alapopulatsiooni analüüse, et kinnitada Symbioflor 2 ravi efektiivsust soole ärritussündroomi korral üldiselt ja selle alavormide (kõhukinnisusega vorm ja kõhulahtisusega vorm) korral sugupoolte ja haiguse raskusastmete lõikes ning uurida efektiivsuse püsivust, et lõppkokkuvõttes kinnitada Symbioflor 2 efektiivsust soole ärritussündroomi ravis;
- võttes arvesse kliinilise uuringu olemasolevaid ohutusandmeid ja Symbioflor 2 turustamisjärgset kogemust, järeltas inimravimite komitee lõppkokkuvõttes, et tõendatud riskid olid üldiselt väikesed.

Inimravimite komitee arvamus

Võttes arvesse kõikide kättesaadavate andmete läbivaatamist selle artikli 31 kohase menetluse raames, on inimravimite komitee arvamisel, et kuna alates Symbioflor 2 (*Escherichia coli* bakterid (rakud ja autolüsaat)) ja seotud nimetuste müügiloo väljastamisest ei ole selgunud uusi asjaolusid, jääb kehtima riiklike pädevate asutuste varasem otsus positiivse kasulikkuse ja riski tasakaalu kohta. Inimravimite komitee soovib teha muudatused ravimiteabes ja kuna andmeid Symbioflor 2 efektiivsuse kohta soole ärritussündroomi ravis on vähe, peab inimravimite komitee vajalikuks müügiloo saamise järgset efektiivsusuuringut. Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta müügiloo tingimusi.