

Liite II
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Symbioflor 2 (*Escherichia coli* -bakteeri [solut ja autolysaatti]) ja muut kauppanimet (Symbioflor 2) on probiootti, joka sisältää luonnollisesti ihmisen suolistossa esiintyvää elävää *Escherichia coli* -bakteeria. Symbioflor 2 muodostuu 10:stä eri *Escherichia coli* -bakteeri-isolaatista, jotka on osaksi autolysoitu ja jotka ovat osaksi elävinä bakteereina. Symbioflor 2:ta on saatavana Euroopan unionissa (EU) Itävallassa (AT), Saksassa (DE) ja Unkarissa (HU) ilman reseptiä myytävänä lääkevalmisteena eli itsehoitolääkkeenä. Symbioflor 2:lla on ollut myynnissä Saksassa vuodesta 1954 lähtien ja Itävallassa vuodesta 1975 lähtien.

Symbioflor 2:ta käytetään tällä hetkellä seuraaviin käyttöaiheisiin:

- immuunijärjestelmän säätely, ruoansulatushäiriöt, ärtyvän suolen oireyhtymä (DE)
- ruoansulatuskanavan toiminnalliset häiriöt ja ärtyvän suolen oireyhtymä (ärtyvä koolon) (AT)
- immuunijärjestelmän säätelyyn (immunologiseen säätelyyn): ruoansulatusjärjestelmän toiminnalliset häiriöt (HU).

Myyntilupa myönnettiin Itävallassa vuonna 2000 (uudistettiin 12. helmikuuta 2014) ja Unkarissa (HU) vuonna 2003. Koska Symbioflor 2 tuli myyntiin Saksassa ennen kuin Saksan lääkelaki tuli voimaan vuonna 1978, Symbioflor 2:lle piti hakea myyntiluvan uudistamista Saksan lääkelain 105 §:n mukaisesti, jotta myyntilupa Saksassa olisi yhdenmukainen unionin lainsäädännön kanssa.

Arvioituaan sillä hetkellä saatavilla olevan näytön ilmoitetuista käyttöaiheista ("toiminnalliset ruoansulatushäiriöt", "ärtyvän suolen oireyhtymä") Saksan kansallinen toimivaltainen viranomainen hylkäsi hakemuksen vuonna 2005 sen perusteella, että suotuisaa riski-hyötysuhdetta ei ollut osoitettu riittävän hyvin. Hakemuksen hylkäämisen jälkeen myyntiluvan haltija pyysi kansallista myyntilupaa Saksassa sen perusteella, että myyntilupa oli jo myönnetty toisessa Euroopan unionin maassa (Itävallassa).

Saksa käynnisti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn 30. maaliskuuta 2016. Se pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP) arvioimaan Symbioflor 2:n riski-hyötysuhteen ilmoitetuissa käyttöaiheissa ("toiminnalliset ruoansulatushäiriöt", "ärtyvän suolen oireyhtymä") ja antamaan lausunnon, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä lääkevalmistekomitean tieteellisestä arvioinnista

Tässä lausuntopyyntömenettelyssä ilmoitetun käyttöaiheen ärtyvän suolen oireyhtymä (IBS) tueksi toimitettiin kaksi raporttia:

- vuoden 1988 tutkimuksesta vuonna 2005 tehty uusinta-analyysi "Symbioflor 2:n teho ja siedettävyyden satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa 298 ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavaa potilasta sai Symbioflor 2 -hoitoa jatkuvasti 8 viikon ajan (kliininen vaihe IV). Täydennetty täydellinen lopullinen kliininen tutkimusraportti PAZ 9527-5-S2" Saksassa vuonna 1988 tehdystä tutkimuksesta "Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. *Jatros Gastroenterol*, 1993 (S2-tutkimus)"
- Saksassa vuosina 2007–2008 tehty havainnoiva non-interventiotutkimus "Symbioflor 2:n teho ja siedettävyys ärtyvän suolen oireyhtymää sairastavilla lapsilla", jossa oli mukana 203 lasta ja nuorta.

Käyttöaiheen toiminnallisten ruoansulatushäiriöiden hoito tueksi ei toimitettu mitään tutkimusta.

Lisäksi 13. tammikuuta 2017 koolle kutsuttiin ad hoc -asiantuntijaryhmä, jolta lääkevalmistekomitea pyysi palautetta erityisistä kysymyksistä koskien Symbioflor 2:n terapeutista roolia IBS:n hoidossa.

Käyttöaiheena toiminnallisten ruoansulatushäiriöiden hoito

"Toiminnalliset ruoansulatushäiriöt" on heterogeeninen ryhmä yksittäisiä sairauksia ruokatorven, mahalaukun, suoliston, sapen ja haiman toiminnallisista häiriöistä peräaukon ja peräsuolen toiminnallisiin häiriöihin. Niillä on vaihteleva patofysiologia ja oireisto, jotka vaativat erilaisia hoitomuotoja. IBS:ää koskevia tietoja lukuun ottamatta, saatavilla ei ollut tietoja kontrolloiduista tai kontrolloimattomista kliinisistä tutkimuksista tai kirjallisuudesta Symbioflor 2:n tehon ja turvallisuuden arvioimiseen näiden sairauksien hoidossa. Ottaen huomioon sairauden heterogeenisuuden ja tietojen puuttumisen lääkevalmistekomitea pyysi myyntiluvan haltijaa toimittamaan näyttöä tämän käyttöaiheen tueksi. Myyntiluvan haltija ei toimittanut tällaisia tietoja ja päätti peruuttaa tämän käyttöaiheen. Lääkevalmistekomitea vahvisti käyttöaiheen "toiminnalliset ruoansulatushäiriöt" poistamisen tämän menettelyn aikana.

Käyttöaiheena ärtyvän suolen oireyhtymä

IBS on hyvin yleinen sairaus ja krooninen tila, joka edellyttää pitkäaikaista hoitoa. Se ei ole hengenvaarallinen sairaus, mutta sillä voi olla merkittävä vaikutus potilaiden elämänlaatuun. Vaikkei yleisesti voidakaan sanoa, että probiootit olisivat tehokkaita tai tehottomia IBS:n hoidossa, vaikuttaa siltä, että tietyt probioottilajit tai -kannat saattavat mahdollisesti olla tehokkaita sairauden tiettyjen oireiden hoidossa. Hyödyllisimmät lajit ja kannat on määritettävä tapauskohtaisesti, ja probioottien vaikutusmekanismista spekuloidaan edelleen.

S2-tutkimuksen tutkimusraportissa (1989) esitetyt arvioinnit, jotka perustuivat päätetapahtumana olleeseen tutkijan tekemään "yleiseen arvioon" tehosta tutkimuksen lopussa, osoittivat, että 8 viikon ajan annetun Symbioflor 2:n hoitotulokset olivat lumelääkkeitä parempia useimmissa arvioituissa päätetapahtumissa. Kaiken kaikkiaan myyntiluvan haltijan esittämät arvioinnit osoittivat, että oireipistemäärän väheneminen oli merkittävämpää Symbioflor 2 -hoitoa saaneessa ryhmässä kuin lumehoitoa saaneessa ryhmässä.

S2-tutkimuksen uusinta-arvioinnin raportissa (2005) päätetapahtumat määritettiin uudelleen siten, että potilaan itsensä arvioimien spontaanien oireiden parametrit yhdistettiin lääkärintutkimukseen perustuviin päätetapahtumiin. Tässä uudelleen arvioinnissa uudelleen määritetyt ensisijaiset päätetapahtumat arvioitiin käyttämällä asiaankuuluvaa tilastollista menetelmää, ja ne olivat tiukkoja hoidon onnistumisen suhteen, sillä vain täysin oireettomat potilaat katsottiin "vasteen saaneiksi". Analyysit osoittivat vaikuttavaa ainetta sisältävän hoidon tilastollisesti merkitsevän ylivoimaisuuden lumehoitoon verrattuna melkein kaikissa arvioituissa päätetapahtumissa. Havainnot olivat yhtäläisiä kaikissa ikä- ja sukupuoliryhmissä.

Lääkevalmistekomitea myös katsoi, että yli 4-vuotiaille IBS:ää sairastaville lapsille tehdyn havainnoivan tutkimuksen tulokset viittasivat Symbioflor 2:n mahdolliseen tehoon.

Vaikka S2-tutkimus tehtiinkin ennen kuin nykyisen IBS-ohjeistuksen "Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome" (CPMP/EWP/785/97, Ohjeet ärtyvän suolen oireyhtymään tarkoitettujen lääkevalmisteiden arvioinnista) vaatimukset tai lääkevalmistekomitean aiemmat näkökohdat IBS:ää koskien tulivat voimaan, S2-tutkimuksen alkuperäisessä tutkimussuunnitelmassa ei määritelty ensisijaista päätetapahtumaa eikä suunniteltu tilastollista analyysia. Tulosten arviointi oli kuvaileva, eikä sen perusteella voitu osoittaa, olivatko Symbioflor 2:n ja lumevalmisteen tehon väliset erot tilastollisesti erilaisia ja kliinisesti merkityksellisiä. Monet muut S2-tutkimuksen teossa havaitut puutokset ovat saattaneet aiheuttaa lisäharhaa, kuten se tosiasia, että päätetapahtuma perustui pelkästään tutkijan viikoittaiseen arvioon ennemmin kuin potilaan omaan arvioon lähempänä Symbioflor 2:n antoa. Koska aloitusvaihe ja erityiset sisäänottokriteerit

puuttuivat, ei ollut riittävää varmuutta siitä, että potilaat kärsivät IBS:stä. Lääkevalmistekomitea lisäksi katsoi, että myyntiluvan haltijan määrittämien yleisten arviointikriteerien riittävyys arvioitaessa Symbioflor 2:n tehoa IBS:n hoidossa oli kyseenalainen verrattuna spesifiin, paremmin mitattaviin ja vähemmän subjektiivisiin arvioihin ulosteeseen liittyvien poikkeavuuksien ja kivun muutoksista.

Vaikka S2-tutkimuksen tulokset viittaavat Symbioflor 2:n mahdolliseen tehoon IBS:n hoidossa, tutkimuskeskusten tulokset olivat selittämättömästi hyvin heterogeenisiä hoitovaikutuksen ja hoitovasteen suhteen. Vaikka useissa tutkimuskeskuksissa ei havaittu yhtään vasteen saajaa, kokonaistuloksia ohjasi yksi tutkimuskeskus. Kun tätä tutkimuskeskusta ei laskettu mukaan, havaittiin tilastollisesti merkitsevä tutkimuskeskusvaikutus; kummankin ensisijaisen muuttujan tilastollinen merkitsevyys hävisi samoin kuin päätetapahtumana ollut lääkärin yleisarvio. Mahdolliset sääntöjenvastaisuudet tutkimuksen tekemisessä herättivät myöskin epäilyn tietojen luotettavuudesta: esimerkiksi kahden tutkimuskeskuksen tapauksessa kaikkien muiden paitsi yhden potilaan tutkimuskäynnit tapahtuivat tutkimusprotokollan mukaisesti tarkalleen samoin väliajoin koko tutkimuksen ajan yhden päivämäärän ollessa yleinen vapaapäivä. Lähdetiedot eivät kuitenkaan ole enää saatavilla.

Vuonna 2005 myyntiluvan haltija päätti post hoc arvioida uudelleen S2-tutkimuksen ennemmin kuin tehdä uuden tutkimuksen silloin voimassa olleen ohjeistuksen "Note for guidance on statistical principles for clinical trials" (CPMP/ICH/363/96, Ohjeet kliinisten tutkimusten tilastollisista periaatteista) mukaisesti. Se laati ensisijaisen hypoteesin määritelmän, vastaavan arviointisuunnitelman ja tilastolliset analyysimenetelmät täysin tietoisena tuloksista. Tällaiseen uusinta-analyysiin, jossa tulokset ovat täysin tiedossa, liittyy harhan riski, joka voi heikentää tutkimuksen luotettavuutta.

Siksi lääkevalmistekomitea katsoi, ettei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että merkittävä harha on vaarantanut tämän tutkimuksen tulosten pätevyyden. Lääkevalmistekomitea lisäksi totesi, että S2-tutkimuksen tiedoissa ei ole selvitetty Symbioflor 2:n pitkäaikaista tehoa pidemmältä hoitoajalta kuin 8 viikolta.

Lopuksi, lapsilla ja nuorilla tehty havainnoiva tutkimus valmisteen tehon osoittamiseksi tässä potilasryhmässä on arvoltaan vähäinen. Tiedot eivät olleet kontrolloituja eikä niissä siten otettu huomioon IBS-oireiden spontaanien vaihteluiden vaikutusta tai lumevastetta Symbioflor 2:n riski-hyötysuhteen arvioinnissa. Symbioflor 2:n tehon osoittaminen tässä potilasryhmässä olisi edellyttänyt prospektiivista, kaksoissokkoutettua, satunnaistettua ja lumekontrolloitua tutkimusta tutkimuksen tekemisen ajankohtana voimassa olleen ohjeistuksen CPMP/EWP/785/97 mukaisesti. Lääkevalmistekomitea katsoi, ettei tätä tutkimusta voida pitää riittävänä tukemaan Symbioflor 2:n käyttöaihetta tässä ikäryhmässä. Koska myyntiluvan haltija ei toimittanut asianmukaisia tietoja ja S2-tutkimuksen näyttöön tehosta liittyi epävarmuuksia, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei näitä tuloksia voi ekstrapoloida aikuisilta lapsille tai nuorille. Valmisteyhteenvedoa muutettiin vastaamaan tietoa siitä, ettei tehoa lasten hoidossa ole osoitettu.

Yhteenvedona voidaan todeta, että validin tilastollisen arvioinnin puuttuessa ja kun otetaan huomioon harhan riski ja tulosten vankkuutta ja vahvuutta tukevien tietojen vähyys (näyttö perustui yhteen avaintutkimukseen), lääkevalmistekomitea ei voinut tehdä luotettavaa johtopäätöstä Symbioflor 2:n tehosta IBS:n tai IBS:n jonkin alatyypin hoidossa. Tämän perusteella ja kun otetaan huomioon alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeisten uusien tietojen puuttuminen, lääkevalmistekomitea katsoi, että valmistetietojen muutosten on tarpeen sisältää tiedot tästä arvioinnista.

Lääkevalmistekomitea lisäksi vaati, että myyntiluvan haltija tekee hyvin suunnitellun ja voimaltaan riittävän kaksoissokkoutetun, satunnaistetun, lumekontrolloidun, myyntiluvan jälkeisen tehoa tutkivan monikeskustutkimuksen, joka mahdollistaa asiaankuuluvien potilasryhmien analysoinnin arvioitaessa Symbioflor 2:n tehoa IBS:n hoidossa yleisesti verrattuna tehoon sairauden alatyyppeihin, kuten IBS C:n

ja IBS D:n, sukupuolen ja sairauden vaikeusasteen mukaan, sekä selvitettyä tehon pysyvyys, jotta Symbioflor 2:n teho IBS:n hoidossa voidaan vahvistaa.

Kliinisessä kehitysohjelmassa S2-tutkimuksen 79 potilaalla haettavaikutuksista ilmoitettiin Symbioflor 2 -hoitoa saaneessa ryhmässä 50 potilaalla ja lumehoitoa saaneessa ryhmässä 44 potilaalla.

Haattatapahtumat olivat yleensä luonteeltaan hyvänlaatuisia, ja ne rajoittuivat enimmäkseen maha-suolikanavaan (kuten vatsakipu tai pahoinvointi) tai ne liittyivät ihomuutosten esiintymiseen.

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot vahvistivat tämän suhteellisen suotuisan turvallisuusprofiilin.

Lapsille ja aikuisille tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa ei havaittu haattatapahtumia.

Lääkevalmistekomitea katsoi, että tästä tutkimuksesta olisi ollut odotettavissa merkittävä määrä haattatapahtumailmoituksia perussairauden takia riippumatta Symbioflor 2:n turvallisuusprofiilista.

Siksi ei voida katsoa, että tämä tutkimus olisi edelleen myötävaikuttamassa Symbioflor 2:n turvallisuusprofiiliin.

Lääkevalmistekomitea totesi, että kliinisestä kehitysohjelmasta ei ollut saatavana tietoja 8:aa viikkoa pidemmästä hoidosta. Markkinoille tulon jälkeen Symbioflor 2:sta on tehty Eudravigilanceen vain 18 haattavaikutusilmoitusta, kattaen sekä IBS:n että muiden toiminnallisten ruoansulatushäiriöiden hoidon, huolimatta merkittävästä altistuksesta useiden vuosikymmenten ajan, kun se on ollut myynnissä, ja myyntiluvan haltijan käyttöön ottamasta lääkevalvontajärjestelmästä 2000-luvun alusta lähtien.

Lopuksi, lääkevalmistekomitea totesi, että ilmoitusten kokonaismäärä oli vähäinen ja Weberin vaikutuksen mukaisesti haattatapahtumista ilmoittaminen vähenee ajan myötä. Siksi on epätodennäköistä, että markkinoille tulon jälkeiset tiedot tarjoisivat merkittävää lisätietoa Symbioflor 2:n turvallisuusprofiilista IBS:n hoidossa. Yleensä ottaen lääkevalmistekomitea katsoi, ettei turvallisuustietojen analyysi herättänyt erityisiä huolenaiheita, vaikkei raportointi ollutkaan optimaalista ja epävarmuuksia oli edelleen Symbioflor 2:n haattatapahtumien luonteen ja esiintymistiheyden suhteen, jotta sen turvallisuusprofiili ja etenkin sen pitkäaikainen turvallisuusprofiili olisi täysin selvitetty. Mahdollisesti tehottoman lääkkeen ottoon liittyvät epäsuorat riskit on kuitenkin otettava huomioon, mitä tulee elämänlaadun jatkuvaan huononemiseen ja mahdollisiin seurauksiin työhön ja terveydenhuoltoon hakeutumiseen liittyvästä käyttäytymisestä.

Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen muuttaa valmistetietoja niin, että niihin sisältyy tiedot tästä arvioinnista, ja katsoi, että Symbioflor 2:n turvallisuusprofiiliin odotetaan yleensä olevan suotuisa ottaen huomioon sen pitkän markkinoillaoloajan ja haattavaikutusilmoitusten vähäisyyden.

Lääkevalmistekomitean lausunnon perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääkevalmistekomitea otti huomioon direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Symbioflor 2:ta (Escherichia coli -bakteeri [solut ja autolysaatti]) ja muita kauppanimiä (Symbioflor 2).
- Lääkevalmistekomitea tarkasti kaikki saatavilla olevat tiedot kliinisistä tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta, markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta, mukaan lukien myyntiluvan haltijan toimittamat kirjalliset vastaukset ja yhteydenpidon, Symbioflor 2:n tehosta ja turvallisuudesta niiden aiotuissa käyttöaiheissa ja pyysi myös Symbioflor 2:ta koskevaa kannanottoa ad hoc -asiantuntijaryhmältä.
- Lääkevalmistekomitea katsoi, että "toiminnalliset ruoansulatushäiriöt" on heterogeeninen ryhmä yksittäisiä sairauksia, joiden patofysiologia ja oireisto vaihtelee, ja ne vaativat erilaisia hoitomuotoja. Lääkevalmistekomitea hyväksyi myyntiluvan haltijan ehdotuksen poistaa tämä

käyttöaihe, koska toiminnallisten ruoansulatushäiriöiden hoitoa tukevien tietojen puuttuessa Symbioflor 2:n suotuisaa riski-hyötysuhdetta ei voitu osoittaa.

- Lääkevalmistekomitea katsoi, että vaikka S2-tutkimuksen tulokset viittaavat Symbioflor 2:n mahdolliseen tehoon aikuispotilaiden IBS:n hoidossa, ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että merkittävä harha on vaarantanut tulosten pätevyyden. Lisäksi validin tilastollisen arvioinnin puuttuessa ja ottaen huomioon tulosten vankkuutta ja vahvuutta tukevien tietojen vähyys, lääkevalmistekomitea ei voinut myöskään tehdä luotettavaa johtopäätöstä Symbioflor 2:n tehosta eikä myöskään osoittaa, onko Symbioflor 2 tehokas IBS:n hoidossa yleisesti vai IBS:n jonkin alatyypin hoidossa. Lääkevalmistekomitea kuitenkin katsoi, että uusia perusteita vakiintuneen riski-hyötysuhteen muuttamiseksi sen jälkeen, kun sille on myönnetty alkuperäinen myyntilupa aikuispotilaiden IBS:n hoitoon, ei ole.
- Lääkevalmistekomitea myös katsoi, että yli 4-vuotiaille IBS:ää sairastaville lapsille tehdyn havainnoivan tutkimuksen tulokset viittasivat Symbioflor 2:n mahdolliseen tehoon. Nämä tiedot eivät kuitenkaan olleet kontrolloituja. Havainnoiva tutkimus valmisteen tehon osoittamiseksi tässä potilasryhmässä on arvoltaan vähäinen ja siksi lääkevalmistekomitea katsoi, ettei tätä tutkimusta voida pitää riittävänä tukemaan Symbioflor 2:n tehoa tässä ikäryhmässä. Koska myyntiluvan haltija ei toimittanut asiaankuuluvia tietoja, jotka tukisivat käyttöä pediatriisilla potilaille, ja koska vain aikuisilla potilailla tehdyn S2-tutkimuksen riski-hyötysuhteeseen liittyi epävarmuuksia, lääkevalmistekomitea katsoi, ettei tulosten ekstrapolointi aikuisilta lapsille tai nuorille ollut perusteltua. Näin ollen valmisteyhteenvedoa muutettiin vastaamaan tietoa siitä, ettei tehoa lasten hoidossa ole osoitettu.
- Todettuaan Symbioflor 2:n vakiintuneen tehoprofiilin rajoitukset lääkevalmistekomitea vaati, että myyntiluvan haltija tekee hyvin suunnitellun ja voimaltaan riittävän kaksoissokkoutetun, satunnaistetun, lumekontrolloidun, myyntiluvan jälkeisen tehoa tutkivan monikeskustutkimuksen, joka mahdollistaa asiaankuuluvien potilasryhmien analysoinnin vahvistettaessa Symbioflor 2:n teho IBS:n hoidossa yleisesti verrattuna tehoon sairauden alatyypin, kuten IBS C:n ja IBS D:n, sukupuolen ja sairauden vaikeusasteen mukaan, sekä selvittäessä tehon pysyvyys, jotta Symbioflor 2:n teho IBS:n hoidossa voidaan vahvistaa.
- Otettuaan huomioon saatavilla olevat turvallisuustiedot Symbioflor 2:n kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisestä kokemuksesta lääkevalmistekomitea tuli siihen johtopäätökseen, että osoitetut riskit olivat yleensä ottaen pieniä.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Tarkistettuaan kaikki saatavilla olevat tiedot tämän 31 artiklan menettelyn puitteissa lääkevalmistekomitea katsoo, ettei Symbioflor 2:n (*Escherichia coli* -bakteeri [solut ja autolysaatti]) ja muiden kauppanimien alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen ole tullut uusia tietoja, ja siksi kansallisten toimivaltaisten viranomaisten aiempi johtopäätös suotuisasta riski-hyötysuhteesta pysyy muuttumattomana. Lääkevalmistekomitea suosittelee muutoksia valmistetietoihin ja kun otetaan huomioon nykyiset saatavilla olevat rajalliset tiedot Symbioflor 2:n tehosta ärtyvän suolen oireyhtymän (IBS) hoidossa, lääkevalmistekomitea katsoo, että myyntiluvan jälkeinen tehoa koskeva tutkimus on tehtävä. Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että myyntiluvan ehtoja muutetaan.