

II. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A Symbioflor 2 (*Escherichia coli* baktériumok (sejtek és autolizátum)) és kapcsolódó nevek (Symbioflor 2) egy probiotikum, amely élő *Escherichia coli* baktériumokat tartalmaz, amelyek megtalálhatók a normális bélflórában embereknél. A Symbioflor 2 tíz különböző *Escherichia coli* izolátumból áll, amelyek részben autolizáltak, részben pedig élő baktériumként vannak jelen. A Symbioflor 2 az Európai Unióban (EU) Ausztriában (AT), Németországban (DE) és Magyarországon (HU) vény nélkül is kiadható gyógyszerként kapható. A Symbioflor 2-t Németországban 1954, Ausztriában pedig 1975 óta forgalmazzák.

A Symbioflor 2-t jelenleg a következő javallatokban alkalmazzák:

- Az immunrendszer szabályozása, gasztrointesztinális rendellenességek, irritábilis bél szindróma (DE).
- A gasztrointesztinális rendszer funkcionális zavarai és irritábilis bél szindróma (irritábilis kolon) (AT).
- Az immunrendszer szabályozása (immunreguláció): a gasztrointesztinális rendszer funkcionális zavarai (HU).

A forgalombahozatali engedélyt Ausztriában 2000-ben (2014. február 12-én megújítva), Magyarországon pedig 2003-ban adták ki. Németországban, mivel a Symbioflor 2-t a német gyógyszer törvény 1978-ban történt hatályba lépése előtt helyezték forgalomba, a Symbioflor 2-nek megújítási eljárás kellett átesnie a német gyógyszer törvény 105. paragrafusának alapján, hogy a németországi engedélyezés összhangban legyen az uniós jogszabályokkal.

Az akkoriban a kérelmezett javallatok („funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek”, „irritábilis bél szindróma”) vonatkozásában rendelkezésre álló bizonyítékok értékelése alapján 2005-ben a német nemzeti illetékes hatóság visszautasította a kérelmet az alapján, hogy a pozitív előny-kockázat profil nem igazolták megfelelően. A kérelem visszautasítását követően a forgalombahozatali engedély jogosultja kérelmezte a német nemzeti forgalombahozatali engedély megadását annak alapján, hogy az Európai Unió egy másik országában (Ausztriában) már kiadták a forgalombahozatali engedélyt.

Ezért 2016. március 30-án Németország a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti betérjesztést kezdeményezett, és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja meg a Symbioflor 2 előny-kockázat profilját a kérelmezett javallatokban („funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek”, „irritábilis bél szindróma”) és fogalmazza meg álláspontját azzal kapcsolatban, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A CHMP általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A jelen betérjesztési eljárás keretében két beszámolót nyújtottak be az irritábilis bél szindróma (IBS) kezelésében a kérelmezett javallat alátámasztására:

- egy 1988-as vizsgálat 2005-ben végzett újraelemzését: „A Symbioflor 2 hatásossága és tolerálhatósága: randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebo-kontrollált vizsgálat 298 irritábilis bél szindrómában szenvedő betegnél, akiket 8 hétig folyamatosan Symbioflor 2-vel kezeltek (klinikai fázis IV). Kiegészítő, integrált, végleges klinikai vizsgálati beszámoló PAZ 9527-5-S2” a Németországban 1988-ban végzett, „Schaffstein, W. és Burkard, I.: Symbioflor 2 - Egy terápiás alternatíva az irritábilis kolon kezelésében. *Jatros Gastroenterol*, 1993” című vizsgálat (S2 vizsgálat) alapján, valamint
- egy megfigyelés, beavatkozással nem járó vizsgálatot, amelyet 203 gyermekkel és serdülővel végeztek 2007-2008 között Németországban: „A Symbioflor 2 hatásossága és tolerálhatósága irritábilis bél szindrómában szenvedő gyermekeknél”.

A funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek kezelése javallatának alátámasztására nem nyújtottak be vizsgálatot.

Továbbá 2017. január 13-án összehívtak egy ad hoc szakértői csoportot, aminek keretében a CHMP visszajelzést kért az IBS kezelésében jártas szakértőktől a Symbioflor 2 terápiás szerepét illető, specifikus kérdésekkel kapcsolatban.

A funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek kezelésének javallata

A „funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek” individuális betegségek heterogén csoportját jelöli, amely funkcionális nyelőcső-, gyomor-, bél-, epe-, hasnyálmirigy- és anorektális betegségeket ölel fel, számos különböző patofiziológiával a háttérben és olyan tünetekkel, amelyek eltérő kezelési módot igényelnek. Az IBS-re vonatkozó adatokon felül nem állnak rendelkezésre kontrollált vagy nem kontrollált klinikai vizsgálatok, illetve szakirodalmi adatok a Symbioflor 2 hatásosságának és biztonságosságának értékeléséhez ezen betegségek kezelésében. A betegség heterogenitása és az adatok hiánya miatt a CHMP arra kérte a forgalombahozatali engedély jogosultját, hogy nyújtson be bizonyítékokat ezen javallat alátámasztására. A forgalombahozatali engedély jogosultja nem nyújtott be ilyen adatokat és úgy döntött, hogy visszavonja ezt a javallatot. A CHMP tudomásul vette a „funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek” javallat törlését az eljárás során.

Az irritábilis bél szindróma kezelésének javallata

Az IBS egy nagyon gyakori betegség és krónikus állapot, amely hosszú távú kezelést igényel. Nem életveszélyes, azonban jelentősen befolyásolhatja a betegek életminőségét. Bár nem lehet általánosságban kijelenteni, hogy a probiotikumok hatásosak vagy hatástalanok az IBS kezelésében, úgy tűnik, hogy egyes probiotikus fajok vagy törzsek potenciálisan hatásosak lehetnek a betegség bizonyos tüneteire. Hogy mely fajok és törzsek a legelőnyösebbek, egyedileg kell meghatározni, és a probiotikumok hatásmechanizmusa továbbra is csak feltételezés.

Az S2 vizsgálat vizsgálati jelentésében (1989) bemutatott értékelések, amelyek a vizsgálat végén a vizsgálatot végző által a hatásosság „globális értékelésének” primer végpontján alapulnak, azt igazolták, hogy a legtöbb vizsgált végpont tekintetében a 8 hétig alkalmazott Symbioflor 2 esetén jobbak voltak az eredmények, mint a placebo esetében. Összességében a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott értékelések arra utaltak, hogy a tüneti pontszám csökkenése jelentősebb volt a Symbioflor 2-nél, mint a placebo karon.

Az S2 vizsgálat újraértékelő jelentésében (2005) újradefiniálták a végpontokat, kombinálva a spontán tünetek betegközpontú értékelésének paramétereit a kezelőorvos által végzett fizikális vizsgálaton alapuló végpontokkal. Ebben az újraértékelésben az újradefiniált primer végpontokat megfelelő statisztikai módszertan segítségével értékelték, és szigorúak voltak a terápia sikerével kapcsolatban, mivel kizárólag a teljesen tünetmentes betegek számítottak „reszpondereknek”. Az elemzések az aktív kezelés statisztikailag szignifikáns előnyét igazolták a placebóval szemben csaknem minden értékelt végpont tekintetében. Az eredmények konzisztensek voltak az életkor és nem szerinti alcsoportokban.

A CHMP továbbá megjegyezte, hogy a 4 évesnél idősebb, IBS-ben szenvedő gyermekekkel végzett, megfigyeléses vizsgálat eredményei a Symbioflor 2 lehetséges hatásosságára utaltak.

Bár az S2 vizsgálatot még az előtt végezték, hogy „Az irritábilis bél szindróma kezelésére szolgáló gyógyszerek értékeléséről szóló útmutatás” című, jelenlegi IBS útmutatás (CPMP/EWP/785/97), illetve a CHMP korábbi, IBS-sel kapcsolatban megfontolandó pontjának követelményei érvénybe léptek, az S2 vizsgálat eredeti protokollja nem határozott meg primer végpontot, illetve nem tervezte meg a statisztikai elemzést. Az eredmények értékelése leíró jellegű volt, és így nem volt lehetőség annak megállapítására, hogy a Symbioflor 2 és a placebo hatásosságának különbsége

statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős volt-e. További elfogultságot jelenthettek az S2 vizsgálat végzése során felfedezett, különböző egyéb hiányosságok, beleértve azt a tényt, hogy a végpont kizárólag a vizsgálatot végző hetenkénti értékelésén alapult, nem pedig a Symbioflor 2 alkalmazásához közelebb, a beteg által végzett önértékelésén. A bevezető időszak és a specifikus beválasztási feltételek hiányában nem volt kellő biztosíték arra sem, hogy a betegcsoport IBS-ben szenvedett. Ezenfelül a CHMP azon a véleményen volt, hogy az IBS kezelésében a Symbioflor 2 hatásosságának értékelésére a forgalombahozatali engedély jogosultja által meghatározott globális értékelési kritérium megfelelése kérdéses volt a székllettel kapcsolatos elváltozások és a fájdalom változásának specifikus, jobban mérhető és kevésbé szubjektív értékelésével összehasonlítva.

Bár az S2 vizsgálat eredményei a Symbioflor 2 lehetséges hatásosságára utalnak az IBS kezelésében, nagyfokú, megmagyarázhatatlan heterogenitást figyeltek meg a centrumok között a terápiás hatás és a válaszarány tekintetében. Míg számos centrum nem számolt be rezponderekről, az átfogó eredményeket egyetlen centrum határozta meg. Ezen centrum kizárásával statisztikailag szignifikáns centrum hatás volt észlelhető, és a statisztikai szignifikancia elveszett mindkét kiegészítő elsődleges változó, valamint az orvos globális értékelésének végpontja esetében. Ezenfelül a vizsgálat elvégzésében a lehetséges szabálytalanságok kétségeket vetnek fel az adatok integritásával kapcsolatban: például két centrum esetében egy beteg kivételével az összes vizit a vizsgálati protokollnak megfelelően, pontos időközökkel zajlott a vizsgálat teljes időtartama alatt, és az egyik nap ünnepnapra esett. A forrásadatok azonban már nem állnak rendelkezésre.

2005-ben ahelyett, hogy egy új vizsgálatot végeztek volna az akkoriban hatályban lévő, a klinikai vizsgálatok statisztikai elveiről szóló útmutatás (CPMP/ICH/363/96) alapján, a forgalombahozatali engedély jogosultja úgy döntött, hogy az S2 vizsgálat *post hoc* újraértékelését készíti el, vagyis igazolja az elsődleges hipotézis definícióját, a hozzá tartozó értékelési tervet és a statisztikai analitikai módszereket az eredmények teljes ismeretében. Egy ilyen újraelemzés az eredmények teljes ismeretében azt a kockázatot hordozza magában, hogy a vizsgálat integritását veszélyeztető elfogultságot eredményez.

A CHMP ezért arra a következtetésre jutott, hogy nem zárható ki annak lehetősége, hogy jelentős elfogultság veszélyeztette a vizsgálat eredményeinek validitását. Ezenfelül a CHMP megjegyezte, hogy az S2 vizsgálatból nyert adatok nem igazolták a Symbioflor 2 hosszú távú hatásosságát 8 hétnél tovább tartó kezelés esetén.

Végül, egy gyermekekkel és serdülőkkel végzett megfigyeléses vizsgálat értéke korlátozott a készítmény hatásosságának alátámasztására ebben a betegcsoportban. Az adatokat nem kontrollálták, így pedig nem vették figyelembe az IBS tünetek spontán hullámzásainak hozzájárulását, illetve a placebo-választ a Symbioflor 2 előny-kockázat profiljának értékelésében. Ennél a betegcsoportnál a Symbioflor 2 hatásosságának bizonyítása egy prospektív, kettős vak, randomizált és placebo-kontrollált vizsgálatot igényelt volna a vizsgálat végzésének idején érvényben lévő CPMP/EWP/785/97 iránymutatás szerint. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nem tekinthetik úgy, hogy a vizsgálat kellőképpen alátámasztja a Symbioflor 2 javallatát ennél a korcsoportnál. A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, releváns adatok hiányában, valamint az S2 vizsgálatban a hatásosság bizonyításával kapcsolatos bizonytalanságok fényében a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy ezeket az eredményeket nem lehet extrapolálni a felnőttekről a gyermekekre vagy serdülőkre. Az alkalmazási előírást módosították, hogy tükrözze, hogy a hatásosságot gyermekeknél nem igazolták.

Összefoglalva, a valid statisztikai értékelés hiányában és az elfogultság kockázata, valamint az eredmények szilárdságának és erejének alátámasztásához hozzájáruló elemek szűkössége miatt (mivel a bizonyítékok egyetlen pivotális vizsgálaton alapulnak) a CHMP nem volt képes határozott következtetést levonni a Symbioflor 2 hatásosságára vonatkozóan IBS-ben vagy az IBS egy

altípusában. Az eredeti forgalombahozatali engedély kiadása óta az új adatok hiánya alapján és annak figyelembe vételével a CHMP úgy vélte, hogy a kísérőiratok módosítása szükséges ezen felülvizsgálat információinak beillesztésével. Továbbá a CHMP felkérte a forgalombahozatali engedély jogosultját, hogy végezzen el egy jól megtervezett és megfelelő statisztikai erejű, multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált, engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot, amely lehetőséget ad a releváns szubpopulációs elemzésekre annak érdekében, hogy értékeljék a Symbioflor 2 hatásosságát az IBS kezelésében általánosságban a betegség altípusaival (például IBS C és IBS D) összehasonlítva, illetve nemek és a betegség súlyossága szerint, valamint foglalkozzanak a hatásosság fenntarthatóságával, hogy megerősítsék a Symbioflor 2 hatásosságát IBS-ben.

A klinikai fejlesztési programban a Symbioflor 2 csoportban 50, a placebo csoportban pedig 44 gyógyszer-mellékhatás jelentkezett az S2 vizsgálatban 79 beteg közül. A nemkívánatos események általánosságban jóindulatúak voltak és többségében a gasztrointesztinális rendszerre korlátozódtak (például hasi fájdalom és hányinger) vagy bőrkiütés megjelenésével voltak kapcsolatosak. Ezt a relatíve jóindulatú biztonságossági profilt megerősítették a forgalomba hozatal utáni adatok.

A gyermekekkel és serdülőkkel végzett, megfigyeléses vizsgálatban nem jelentettek nemkívánatos eseményeket. A CHMP azon a véleményen volt, hogy a Symbioflor 2 biztonságossági profiljától függetlenül, a háttérben álló betegség miatt ebben a vizsgálatban jelentős számú nemkívánatos esemény jelentését várták volna. Ezért nem tekinthetik úgy, hogy a vizsgálat hozzájárul a Symbioflor 2 biztonságossági profiljának további igazolásához.

A CHMP megjegyezte, hogy a klinikai fejlesztési programban nem álltak rendelkezésre adatok a 8 hetet meghaladó kezelésre vonatkozóan. A forgalomba hozatal utáni tapasztalat alapján csupán 18 mellékhatást jelentettek a Symbioflor 2 vonatkozásában az Eudravigilance rendszerben, amelyek magukban foglalják az IBS és az egyéb funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek kezelését egyaránt a több évtizedes forgalmazásnak köszönhető, jelentős expozíció és a forgalombahozatali engedély jogosultja által a 2000-es évek elején bevezetett farmakovigilanciái rendszer ellenére. Végül, a CHMP megjegyezte, hogy az összes jelentés száma alacsony volt, és a Weber-hatás alapján idővel a nemkívánatos események jelentésének csökkenése várható. Ezért nem valószínű, hogy a forgalomba hozatal utáni adatok jelentős további információkkal szolgálnának a Symbioflor 2 biztonságossági profilját illetően az IBS kezelésében. Általánosságban a CHMP azon a véleményen volt, hogy bár a jelentés szuboptimális lehetett és a Symbioflor 2 alkalmazásával kapcsolatban előforduló nemkívánatos események jellegét és gyakoriságát illetően bizonytalanságok állnak fenn a gyógyszer biztonságossági profiljának és különösen a hosszú távú biztonságossági profiljának teljes mértékű karakterizálása érdekében, a biztonságossági adatok elemzése nem vetett fel különös aggályokat. Azonban tekintetbe kell venni az IBS-re potenciálisan hatástalan gyógyszer szedésével kapcsolatos, közvetett kockázatokat az életminőség folyamatos romlását, valamint a munkával és az egészségügyi ellátás felkeresésével összefüggő viselkedéssel kapcsolatos, lehetséges következményeket illetően.

A CHMP egyetértett a forgalombahozatali engedély jogosultjának azon javaslatával, hogy módosítsák a kísérőiratokat, és illesszenek bele információkat erről a felülvizsgálatról, és arra a következtetésre jutott, hogy – figyelembe véve a hosszú ideje tartó forgalmazást a korlátozott gyógyszer-mellékhatás jelentések mellett – a Symbioflor 2 biztonságossági profilja általánosságban várhatóan jóindulatú.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A CHMP megvizsgálta a Symbioflor 2 (*Escherichia coli* baktériumok (sejtek és autolizátum)) és kapcsolódó nevek (Symbioflor 2) vonatkozásában a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A CHMP áttekintette a klinikai vizsgálatokból, publikált szakirodalomból és forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból származó, összes rendelkezésre álló adatot, beleértve a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban benyújtott válaszokat és közleményeket a Symbioflor 2 hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan a javasolt javallatokban, valamint kikérte a Symbioflor 2-vel kapcsolatban az ad hoc szakértői csoport véleményét is.
- A CHMP úgy vélte, hogy a „funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek” individuális betegségekből álló, heterogén csoport, számos különböző patofiziológiával a háttérben és olyan tünetekkel, amelyek eltérő kezelésmódot igényelnek. A CHMP tudomásul vette a forgalombahozatali engedély jogosultjának azon javaslatát, hogy töröljék ezt az indikációt, mivel a funkcionális gasztrointesztinális rendellenességek kezelését alátámasztó adatok hiányában a Symbioflor 2 pozitív előny-kockázat profilját nem lehetett igazolni.
- A CHMP azon a véleményen volt, hogy bár az S2 vizsgálat eredményei látszólag a Symbioflor lehetséges hatásosságára utaltak IBS esetén felnőtt betegeknél, nem zárható ki annak valószínűsége, hogy jelentős elfogultság merült fel, amely veszélyeztette a vizsgálat eredményeinek validitását. Ezenfelül a valid statisztikai értékelések hiányában, valamint az eredmények szilárdságának és erejének alátámasztásához hozzájáruló elemek szűkössége miatt a CHMP nem volt képes megbízható következtetéseket levonni a Symbioflor 2 hatásosságára vonatkozóan, sem pedig megállapítani, hogy a Symbioflor 2 hatásos-e IBS-ben általánosságban vagy az IBS bármely altípusában. Azonban a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nem merültek fel új elemek, amelyek indokolnák az igazolt előny-kockázat profil módosítását felnőtt betegeknél az IBS kezelésére a Symbioflor 2 eredeti forgalombahozatali engedélyének kiadása óta.
- A CHMP továbbá megjegyezte, hogy a 4 évesnél idősebb, IBS-ben szenvedő gyermekekkel végzett, megfigyeléses vizsgálat eredményei a Symbioflor 2 lehetséges hatásosságára utaltak. Azonban az adatokat nem kontrollálták. Egy megfigyeléses vizsgálat értéke a készítmény hatásosságának alátámasztására ebben a betegcsoportban korlátozott, ezért a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nem tekinthetik úgy, hogy a vizsgálat kellőképpen alátámasztja a Symbioflor 2 hatásosságát ennél a korcsoportnál. A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, a gyermekgyógyászati alkalmazást alátámasztó, releváns adatok hiányában, valamint a kizárólag felnőtt betegekkel végzett S2 vizsgálatban az előny-kockázat profillal kapcsolatos bizonytalanságok fényében a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az eredmények extrapolálása felnőttekről gyermekekre vagy serdülőkre nem volt indokolt. Ezzel kapcsolatban módosították az alkalmazási előírást, hogy tükrözze, hogy a hatásosságot gyermekeknel nem igazolták.
- Elismerve a Symbioflor 2 igazolt hatásossági profiljának korlátait, a CHMP felkérte a forgalombahozatali engedély jogosultját, hogy végezzen el egy jól megtervezett és megfelelő statisztikai erejű, multicentrikus, kettős vak, randomizált, placebo-kontrollált, engedélyezés utáni hatásossági vizsgálatot, amely lehetőséget ad a releváns szubpopulációs elemzésekre annak érdekében, hogy megerősítsék a Symbioflor 2 hatásosságát az IBS kezelésében általánosságban a betegség altípusaival (például IBS C és IBS D) összehasonlítva, illetve nemek és a betegség súlyossága szerint, valamint foglalkozzanak a hatásosság fenntarthatóságával, hogy megerősítsék a Symbioflor 2 hatásosságát IBS-ben.
- Figyelembe véve a klinikai vizsgálatból és a forgalomba hozatal utáni tapasztalatokból a Symbioflor 2 vonatkozásában rendelkezésre álló biztonságossági adatokat, a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az igazolt kockázatok összességében alacsony mértékűek voltak.

CHMP vélemény

A jelen, 31. cikk szerinti eljárás keretében rendelkezésre álló, összes adat áttekintése alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy nincsenek új elemek a Symbioflor 2 (*Escherichia coli* baktériumok (sejtek és autolizátum)) és kapcsolódó nevek forgalombahozatali engedélyének kiadása óta, ezért a nemzeti illetékes hatóságoknak a pozitív előny-kockázat profilra vonatkozó korábbi következtetése változatlan marad. A CHMP javasolja a kísérőiratok módosítását, és a jelenleg az irritábilis bél szindróma (IBS) kezelésében a Symbioflor 2-re vonatkozóan rendelkezésre álló adatok korlátainak fényében a CHMP azon a véleményen van, hogy egy forgalomba hozatal utáni vizsgálatot kell végezni. A CHMP ezért a forgalombahozatali engedély feltételeit érintő módosításokat javasol.