

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bakterier (celler og autolysat)) og relaterede navne (Symbioflor 2) er et probiotikum, der indeholder levende *Escherichia coli*-bakterier, som findes i den normale tarmflora hos mennesker. Symbioflor 2 består af 10 forskellige isolater af *Escherichia coli*, som dels er autolyseret og dels er til stede som levende bakterier. I Den Europæiske Union (EU) fås Symbioflor 2 i Østrig (AT), Tyskland (DE) og Ungarn (HU) som et lægemiddel, der ikke er receptpligtigt, dvs. som håndkøbsmedicin (OTC). Symbioflor 2 har været markedsført i Tyskland siden 1954 og i Østrig siden 1975.

Symbioflor 2 anvendes i øjeblikket til indikationerne:

- Regulering af immunsystemet, lidelser i mave-tarm-kanalen og irritable tyktarmssyndrom (DE).
- Funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen og irritable tyktarmssyndrom (irritable tyktarm) (AT).
- Regulering af immunsystemet (immunregulering): funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen (HU).

Der blev givet markedsføringstilladelse i Østrig i 2000 (fornyset den 12. februar 2014) og Ungarn (HU) i 2003. Eftersom Symbioflor 2 blev markedsført i Tyskland inden ikrafttrædelsen af den tyske lægemiddellov i 1978, var Symbioflor 2 genstand for en fornyelsesprocedure i henhold til § 105 i den tyske lægemiddellov for at opnå overensstemmelse af tilladelsen i Tyskland med EU-lovgivningen.

På baggrund af evalueringen af den tilgængelige evidens på dette tidspunkt for de påståede indikationer ("funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen" og "irritable tyktarmssyndrom") gav Tysklands nationale kompetente myndighed i 2005 afslag på ansøgningen med den begrundelse, at der ikke var tilstrækkelig dokumentation for et positivt benefit/risk-forhold. Efter afslaget på ansøgningen anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) om udstedelse af en tysk national markedsføringstilladelse, under henvisning til at der allerede var givet tilladelse i et andet EU-land (Østrig).

Den 30. marts 2016 indledte Tyskland en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at vurdere benefit/risk-forholdet for Symbioflor 2 i de påståede indikationer ("funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen" og "irritable tyktarmssyndrom") og afgive en udtalelse om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Samlet resumé af CHMP's videnskabelige vurdering

Der blev fremsendt to rapporter til støtte for den påståede indikation til behandling af irritable tyktarmssyndrom (IBS) i forbindelse med denne indbringelsesprocedure:

- en reanalyse fra 2005 af en undersøgelse fra 1988 om sikkerheden og virkningen af Symbioflor 2 med titlen "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", og af den undersøgelse om irritable tyktarm, der blev foretaget i Tyskland i 1988 med titlen "Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 – Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro Gastroenterol, 1993" (S2-undersøgelsen), og
- en ikke-interventionel observationsundersøgelse hos 203 børn og unge med irritable tyktarmssyndrom foretaget i Tyskland mellem 2007 og 2008, "Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome".

Der blev ikke fremsendt nogen undersøgelse til støtte for indikationen til behandling af funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen.

Desuden blev der indkaldt en ad hoc-ekspertgruppe den 13. januar 2017, hvor CHMP bad om feedback fra eksperter i behandling af IBS med hensyn til specifikke spørgsmål, der vedrørte den terapeutiske virkning af Symbioflor 2.

Indikation til behandling af funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen

"Funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen" er betegnelsen for en heterogen gruppe af individuelle sygdomme, der strækker sig fra funktionelle lidelser i øsofagus, mave, tarm, galdeveje og bugspytkirtel til funktionelle anorektale lidelser med en lang række forskellige underliggende patofysiologier og symptomer, der kræver forskellige behandlingsmåder. Bortset fra dataene om IBS er der ingen kontrollerede eller ukontrollerede kliniske undersøgelses- eller litteratordata tilgængelige til at vurdere virkningen og sikkerheden af Symbioflor 2 til behandling af disse sygdomme. I betragtning af sygdommenes heterogenitet og de manglende data bad CHMP indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremsende evidens til støtte for denne indikation. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsendte ikke sådanne data og besluttede at trække denne indikation tilbage. CHMP anerkendte sletningen af indikationen "funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen" under denne procedure.

Indikation til behandling af irritable tyktarmssyndrom

IBS er en hyppigt forekommende sygdom og en kronisk tilstand, der skal håndteres langsigtet. Den er ikke livstruende, men den kan have væsentlig indflydelse på patienternes livskvalitet. Selv om det generelt ikke kan fastslås, at probiotika er effektive eller ikke effektive til behandling af IBS, lader det til, at specifikke probiotikaarter eller -stammer potentielt kan være effektive mod specifikke sygdomssymptomer. Det skal fastlægges individuelt i de enkelte tilfælde, hvilke arter og stammer der er mest gavnlige, og probiotikas virkningsmekanisme er stadig spekulativ.

De evalueringer, der fremlægges i undersøgelsesrapporten for S2-undersøgelsen (1989), er baseret på et primært endepunkt med investigatorens "overordnede evaluering" af virkningen ved undersøgelsens afslutning og viste, at Symbioflor 2 indgivet over en 8-ugers periode gav bedre resultater end placebo for de fleste af de evaluerede endepunkter. Samlet set viste de evalueringer, som indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde, at nedgangen i symptomscoren var større i Symbioflor 2-armen end i placeboarmen.

I reevalueringsrapporten for S2-undersøgelsen (2005) blev endepunkterne ændret med henblik på at kombinere parametre, der omfattede en patientcentreret vurdering af spontane symptomer med endepunkter, der var baseret på en lægeundersøgelse. De nye endepunkter i denne reevaluering blev vurderet med en passende statistisk metode og var strenge med hensyn til behandlingssucces, eftersom kun fuldstændigt symptomfrie patienter blev talt med som "respondenter". Analyserne viste den aktive behandlings statistisk signifikante superioritet i forhold til placebo i næsten alle de evaluerede endepunkter. Fundene var konsistente på tværs af alders- og kønsundergrupper.

CHMP bemærkede også, at resultaterne af observationsundersøgelsen hos børn med IBS, der var over 4 år gamle, tydede på en mulig virkning af Symbioflor 2.

Selv om S2-undersøgelsen blev foretaget, inden kravene i den aktuelle IBS-retningslinje "Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome" (CPMP/EWP/785/97) eller det tidligere CHMP-dokument om punkter, der bør tages i betragtning, trådte i kraft, var der i den originale protokol for S2-undersøgelsen hverken fastlagt et primært endepunkt eller planlagt en statistisk analyse. Evalueringen af resultaterne var deskriptiv og gjorde det derfor ikke muligt at fastslå, om virkningsforskellene mellem Symbioflor 2 og placebo var statistisk forskellige og klinisk betydningsfulde. Yderligere bias kan være blevet indført af forskellige andre mangler ved gennemførelsen af S2-undersøgelsen, herunder den kendsgerning, at endepunktet udelukkende var baseret på investigators vurdering på ugebasis i stedet for at blive vurderet af patienten selv tættere på indgivelsen af Symbioflor 2. Da der manglede en indkøringsfase og specifikke inklusionskriterier, var der også

utilstrækkelige garantier for, at patientpopulationen led af IBS. Desuden var CHMP af den opfattelse, at egnetheden af et globalt evalueringskriterium, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde opstillet for vurderingen af Symbioflor 2's virkning til behandling af IBS, var tvivlsom sammenlignet med den specifikke, bedre målbare og mindre subjektive evaluering af ændringerne i afføringsrelaterede uregelmæssigheder og smerter.

Selv om resultaterne af S2-undersøgelsen peger i retning af en mulig virkning af Symbioflor 2 til behandling af IBS, blev der observeret en omfattende uforklarlig heterogenitet blandt centrene, når det gjaldt behandlingseffekt og responsrate. Mens flere centre ikke rapporterede nogen respondenter, var der ét center, som havde indflydelse på de samlede resultater. Da dette center blev udelukket, blev der observeret en statistisk signifikant centereffekt, og den statistiske signifikans gik tabt for begge de coprimære variabler og for endepunktet med lægens samlede vurdering. Endvidere gav mulige uregelmæssigheder i undersøgelsens gennemførelse grund til at tvivle på dataenes integritet: F.eks. var der to centre, hvor besøgene for alle patienter undtagen én fandt sted i overensstemmelse med undersøgelsesprotokollen i det nøjagtige interval for hele undersøgelsens varighed, selv om en af datoerne var en helligdag. Kildedataene er dog ikke længere tilgængelige.

I 2005 besluttede indehaveren af markedsføringstilladelsen – i stedet for at gennemføre en ny undersøgelse i tråd med vejledningsnotatet om statistiske principper for kliniske undersøgelser, "Note for guidance on statistical principles for clinical trials" (CPMP/ICH/363/96), som var gældende på daværende tidspunkt – at foretage en post hoc-reevaluering af S2-undersøgelsen, dvs. at fastlægge definitionen af den primære hypotese, den tilsvarende evalueringsplan og den statistiske analysemetode med fuldt kendskab til resultaterne. En sådan reanalyse med fuldt kendskab til resultaterne indebærer en risiko for at indføre bias, som kan kompromittere en undersøgelses integritet.

CHMP konkluderede således, at muligheden for, at signifikant bias havde kompromitteret validiteten af denne undersøgelses resultater, ikke kunne udelukkes. CHMP bemærkede endvidere, at de data, som S2-undersøgelsen frembragte, ikke har påvist langtidsvirkningen af Symbioflor 2 ved behandling i længere tid end 8 uger.

Endelig er værdien af en observationsundersøgelse hos børn og unge for at fastslå lægemidlets virkning hos denne patientpopulation begrænset. Dataene var ikke kontrolleret og kunne derfor ikke bidrage til de spontane udsving i IBS-symptomerne eller til en placeborespons ved vurderingen af benefit/risk-forholdet for Symbioflor 2. Et bevis for virkningen af Symbioflor 2 i denne patientpopulation ville have krævet en prospektiv, dobbeltblindet, randomiseret og placebokontrolleret undersøgelse efter CPMP's vejledning, CPMP/EWP/785/97, som var gældende på det tidspunkt, hvor undersøgelsen blev udført. CHMP konkluderede, at denne undersøgelse ikke i tilstrækkelig grad kan anses for at støtte en indikation for Symbioflor 2 i denne aldersgruppe. Eftersom indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke havde fremsendt relevante data, og eftersom der var usikkerhed omkring beviset for virkningen i S2-undersøgelsen, konkluderede CHMP, at disse resultater ikke kan ekstrapoleres fra voksne til børn eller unge. Produktresuméet blev ændret for at afspejle, at virkningen hos børn og unge ikke er klarlagt.

I mangel af en gyldig statistisk evaluering og i betragtning af risikoen for bias og de sparsomme elementer til støtte for resultaternes pålidelighed og styrke (idet evidensen byggede på en enkelt hovedundersøgelse) var CHMP kort sagt ikke i stand til at drage en sikker konklusion med hensyn til virkningen af Symbioflor 2 ved IBS eller en undertype af IBS. På dette grundlag og i betragtning af manglen på nye data efter den første markedsføringstilladelse var CHMP af den opfattelse, at det var nødvendigt at ændre produktinformationen og medtage informationen fra denne gennemgang. CHMP anmodede endvidere indehaveren af markedsføringstilladelsen om at foretage en veltilrettelagt multicenter-, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret virkningsundersøgelse med et tilstrækkeligt antal forsøgsparticipanter efter godkendelsen for at muliggøre relevante underpopulationsanalyser med henblik på at vurdere virkningen af Symbioflor 2 til behandling af IBS

generelt i forhold til undertyper af sygdommen såsom IBS C og IBS D, køn og sygdommens sværhedsgrad og om at undersøge virkningens varighed for at bekræfte virkningen af Symbioflor 2 ved IBS.

I det kliniske udviklingsprogram blev der i S2-undersøgelsen hos 79 patienter rapporteret henholdsvis 50 bivirkninger i Symbioflor 2-gruppen og 44 i placebogruppen. Bivirkningerne var generelt lette og var for størstedelens vedkommende begrænset til mave-tarm-kanalen (såsom mavesmerter og kvalme) eller relateret til forekomsten af hududslæt. Denne relativt gunstige sikkerhedsprofil blev bekræftet af data efter markedsføringen.

Der blev ikke rapporteret nogen uønskede hændelser i observationsundersøgelsen hos børn og unge. Efter CHMP's opfattelse ville man – uanset sikkerhedsprofilen for Symbioflor 2 – have forventet, at et betydeligt antal uønskede hændelser blev rapporteret i denne undersøgelse som følge af den underliggende sygdom. Derfor kan denne undersøgelse ikke anses for at bidrage til en yderligere fastlæggelse af sikkerhedsprofilen for Symbioflor 2.

CHMP bemærkede, at der i det kliniske udviklingsprogram ikke var nogen data tilgængelige om behandling i længere tid end 8 uger. Ud fra erfaringerne efter markedsføringen er der kun rapporteret 18 bivirkninger til Eudravigilance for Symbioflor 2, og de dækker både behandlingen af IBS og andre funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen, på trods af den væsentlige eksponering over flere årtier efter markedsføringen og det lægemiddelovervågningssystem, som indehaveren af markedsføringstilladelsen indførte i starten af 2000. Endelig bemærkede CHMP, at det samlede antal rapporter var lavt, og i henhold til Weber-effekten er en nedgang i rapporteringen af bivirkninger sandsynlig med tiden. Derfor er det usandsynligt, at data efter markedsføringen vil give signifikante yderligere oplysninger om sikkerhedsprofilen for Symbioflor 2 til behandling af IBS. CHMP var generelt af den opfattelse, at selv om rapporteringen måske har været suboptimal, og der stadig er usikkerhed med hensyn til arten og hyppigheden af de uønskede hændelser, der fandt sted med Symbioflor 2, når det gælder om at opnå et fuldstændigt kendskab til dets sikkerhedsprofil og navnlig dets langsigtede sikkerhedsprofil, gav analysen af sikkerhedsdataene ikke anledning til særlige betænkeligheder. Det er dog nødvendigt at tage højde for indirekte risici i forbindelse med indtagelsen af et potentielt uvirksomt lægemiddel mod IBS, hvad angår en fortsat forringelse af livskvaliteten og potentielle konsekvenser med hensyn til arbejds- og plejerelateret adfærd.

CHMP var enig i indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om at ændre produktinformationen og medtage informationen i denne gennemgang, og CHMP konkluderede, at i betragtning af den langvarige tilstedeværelse på markedet og den begrænsede rapportering af bivirkninger forventes sikkerhedsprofilen for Symbioflor 2 generelt at være positiv.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede indbringelsen i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bakterier (celler og autolysat)) og relaterede navne (Symbioflor 2).
- CHMP gennemgik alle tilgængelige data fra kliniske undersøgelser, offentliggjort litteratur og erfaring efter markedsføringen, herunder svar og meddelelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde fremsendt skriftligt, om virkningen og sikkerheden af Symbioflor 2 i de foreslåede indikationer, og CHMP anmodede ligeledes ad hoc-ekspertgruppen om Symbioflor 2 om dens synspunkter.
- CHMP var af den opfattelse, at "funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen" er en heterogen gruppe af individuelle sygdomme med en lang række forskellige underliggende patofysiologier og

symptomer, der kræver forskellige behandlingsmåder. CHMP anerkendte indehaveren af markedsføringstilladelsens forslag om at slette denne indikation, da det ikke kunne fastlægges, at der var et positivt benefit/risk-forhold for Symbioflor 2, eftersom der ikke forelå nogen data til støtte for behandlingen af funktionelle lidelser i mave-tarm-kanalen.

- CHMP var af den opfattelse, at selv om resultaterne af S2-undersøgelsen tilsyneladende tydede på en mulig virkning af Symbioflor 2 ved IBS hos voksne patienter, kunne man ikke udelukke muligheden for, at der var indført signifikant bias, som kompromitterede resultaternes validitet. Endvidere var CHMP – i mangel af gyldige statistiske evalueringer og i betragtning af de sparsomme elementer til støtte for resultaternes pålidelighed og styrke – hverken i stand til at drage sikre konklusioner med hensyn til virkningen af Symbioflor 2 eller til at fastslå, hvorvidt Symbioflor 2 er effektivt ved IBS generelt eller nogen undertyper af IBS. CHMP konkluderede dog, at der ikke var nogen nye oplysninger, som begrundede en ændring i det fastlagte benefit/risk-forhold siden den første markedsføringstilladelse for Symbioflor 2 hos voksne patienter til behandling af IBS.
- CHMP bemærkede også, at resultaterne af observationsundersøgelsen hos børn med IBS, der var over 4 år gamle, tydede på en mulig virkning af Symbioflor 2. Dataene var dog ikke kontrolleret. Værdien af en observationsundersøgelse for at fastslå lægemidlets virkning hos denne patientpopulation er begrænset, og derfor konkluderede CHMP, at denne undersøgelse ikke i tilstrækkelig grad støttede virkningen af Symbioflor 2 hos denne aldersgruppe. Eftersom indehaveren af markedsføringstilladelsen ikke havde fremsendt relevante data til støtte for pædiatrisk anvendelse, og eftersom der var usikkerhed omkring benefit/risk-forholdet i S2-undersøgelsen, der udelukkende blev foretaget med voksne patienter, konkluderede CHMP, at resultaterne ikke kan ekstrapoleres fra voksne til børn eller unge. I den forbindelse ændres produktresuméet for at afspejle, at virkningen hos børn ikke er klarlagt.
- CHMP anerkendte begrænsningerne ved den fastlagte virkningsprofil for Symbioflor 2 og anmodede derfor indehaveren af markedsføringstilladelsen om at foretage en veltilrettelagt multicenter-, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret virkningsundersøgelse med et tilstrækkeligt antal forsøgsparticipanter efter godkendelsen for at muliggøre relevante underpopulationsanalyser med henblik på at bekræfte virkningen af Symbioflor 2 til behandling af IBS generelt i forhold til undertyper af sygdommen såsom IBS C og IBS D, køn og sygdommens sværhedsgrad og om at undersøge virkningens varighed for at bekræfte virkningen af Symbioflor 2 ved IBS.
- I betragtning af de tilgængelige sikkerhedsdata fra den kliniske undersøgelse og erfaringen med Symbioflor 2 efter markedsføringen kom CHMP til den konklusion, at de påviste risici overordnet set var lave.

CHMP's udtalelse

På baggrund af gennemgangen af alle tilgængelige data i forbindelse med denne artikel 31-procedure konkluderer CHMP, at der ikke er fremkommet nogen nye oplysninger siden udstedelsen af markedsføringstilladelse for Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bakterier (celler og autolysat)) og relaterede navne, og derfor forbliver de nationale kompetente myndigheders tidligere konklusion om et positivt benefit/risk-forhold uændret. CHMP anbefaler en ændring af produktinformationen, og i betragtning af begrænsningerne ved de aktuelt tilgængelige virkningsdata for Symbioflor 2 til behandling af irritable tyktarmssyndrom (IBS) er CHMP af den opfattelse, at der bør foretages en virkningsundersøgelse efter markedsføringstilladelsen. CHMP anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen ændres.