

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-Bakterien (Zellen und Autolysat)) und zugehörige Bezeichnungen (Symbioflor 2) ist ein Probiotikum, das lebende *Escherichia coli*-Bakterien enthält, welche beim Menschen in der normalen Darmflora vorkommen. Symbioflor 2 besteht aus 10 verschiedenen Isolaten von *Escherichia coli*, die teilweise autolysiert sind und teilweise als lebende Bakterien vorliegen. Symbioflor 2 ist in der Europäischen Union (EU) in Österreich (AT), in Deutschland (DE) und in Ungarn (HU) als nicht verschreibungspflichtiges bzw. rezeptfreies Arzneimittel erhältlich. Symbioflor 2 wird seit 1954 in Deutschland und seit 1975 in Österreich vertrieben.

Symbioflor 2 wird derzeit für die folgenden Indikationen angewendet:

- Regulierung des Immunsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Reizdarmsyndrom (DE).
- Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts und Reizdarmsyndrom (Colon irritabile) (AT).
- Regulierung des Immunsystems (Immunregulation): Funktionsstörungen des gastrointestinalen Systems (HU).

Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen wurden in Österreich im Jahr 2000 (Verlängerung am 12. Februar 2014) bzw. in Ungarn (HU) im Jahr 2003 erteilt. In Deutschland musste Symbioflor 2, da es vor Inkrafttreten des deutschen Arzneimittelgesetzes im Jahr 1978 in Verkehr gebracht wurde, das Verlängerungsverfahren gemäß § 105 des deutschen Arzneimittelgesetzes durchlaufen, um die Konformität der Zulassung in Deutschland mit den Rechtsvorschriften der Europäischen Union sicherzustellen.

Im Jahr 2005 wurde der Antrag auf der Grundlage der Bewertung der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten in den vorgeschlagenen Indikationen („Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts“, „Reizdarmsyndrom“) von der zuständigen deutschen Behörde mit der Begründung abgelehnt, dass kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis auf angemessene Weise ermittelt wurde. Nach der Ablehnung des Antrags beantragte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorisation Holder, MAH) die Erteilung einer nationalen Genehmigung für das Inverkehrbringen in Deutschland mit der Begründung, dass in einem anderen Land der Europäischen Union (Österreich) bereits eine Zulassung erteilt worden war.

Am 30. März 2016 leitete Deutschland ein Befassungsverfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und bat den CHMP, das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Symbioflor 2 in den vorgeschlagenen Indikationen („Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts“, „Reizdarmsyndrom“) zu beurteilen und ein Gutachten bezüglich der Frage auszustellen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Im Rahmen dieses Befassungsverfahrens wurden zwei Berichte zur Stützung der vorgeschlagenen Indikation „Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS)“ eingereicht:

- Eine im Jahr 2005 durchgeführte erneute Analyse einer Studie aus dem Jahr 1988 mit der Bezeichnung: „Wirksamkeit und Verträglichkeit von Symbioflor 2: Eine randomisierte, multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Studie an 298 Patienten mit Reizdarmsyndrom, die 8 Wochen lang kontinuierlich mit Symbioflor 2 behandelt wurden (klinische Phase IV). Ergänzender integrierter klinischer Studienbericht, finale Version, PAZ 9527-5-S2“ der im Jahr 1988 in Deutschland durchgeführten Studie mit der Bezeichnung „Schaffstein, W. und Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. *Jatros Gastroenterol*, 1993“ (Studie S2)“ und

- Eine nicht interventionelle Beobachtungsstudie an 203 Kindern und Jugendlichen, die zwischen 2007 und 2008 in Deutschland durchgeführt wurde, mit der Bezeichnung „Wirksamkeit und Verträglichkeit von Symbioflor 2 bei Kindern mit Reizdarmsyndrom“.

Zur Stützung der Indikation „Behandlung von Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts“ wurde keine Studie vorgelegt.

Darüber hinaus wurde am 13. Januar 2017 eine Ad-hoc-Expertengruppe einberufen, in deren Rahmen der CHMP Rückmeldungen von Experten in der Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) zu spezifischen Fragen hinsichtlich der therapeutischen Rolle von Symbioflor 2 erbat.

Indikation „Behandlung von Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts“

„Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts“ beschreibt eine heterogene Gruppe einzelner Erkrankungen, die von Funktionsstörungen der Speiseröhre, des Magens, des Darms, der Galle und der Bauchspeicheldrüse bis hin zu anorektalen Funktionsstörungen reicht, mit einem breiten Spektrum an unterschiedlichen zugrundeliegenden Pathophysiologien und Symptomen, die unterschiedliche Behandlungsmodalitäten erfordern. Abgesehen von Daten zum RDS sind keine kontrollierten oder unkontrollierten klinischen Studien oder Daten aus der Fachliteratur verfügbar, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Symbioflor 2 bei der Behandlung dieser Erkrankungen zu bewerten. Angesichts der Heterogenität der Erkrankung und des Mangels an Daten bat der CHMP den MAH, Belege zur Stützung dieser Indikation einzureichen. Der MAH legte keine derartigen Daten vor und entschied, diese Indikation zu widerrufen. Der CHMP bestätigte die Streichung der Indikation „Funktionsstörungen des Magen-Darm-Traktes“ im Rahmen dieses Verfahrens.

Indikation „Behandlung des Reizdarmsyndroms“

Das RDS ist eine stark verbreitete Krankheit und eine chronische Erkrankung, die langfristig behandelt werden muss. Sie ist nicht lebensbedrohlich, kann aber die Lebensqualität der Patienten erheblich beeinträchtigen. Zwar kann nicht die allgemeine Aussage gemacht werden, dass Probiotika das RDS wirksam oder nicht wirksam behandeln, jedoch scheint es, dass spezifische probiotische Spezies oder Stämme möglicherweise bei bestimmten Symptomen der Erkrankung wirksam sein könnten. Welche Spezies und Stämme am nützlichsten sind, muss von Fall zu Fall individuell bestimmt werden, und der Wirkmechanismus von Probiotika bleibt spekulativ.

Die im Studienbericht von Studie S2 (1989) vorgestellten Evaluierungen, die auf dem primären Endpunkt der „globalen Evaluierung“ der Wirksamkeit durch den Prüfarzt am Ende der Studie basieren, haben gezeigt, dass über einen Zeitraum von 8 Wochen verabreichtes Symbioflor 2 bei den meisten bewerteten Endpunkten zu besseren Ergebnissen führte als Placebo. Insgesamt legten die vom MAH vorgestellten Evaluierungen nahe, dass die Verringerung des Symptom-Scores im Symbioflor 2-Behandlungsarm bedeutender war als im Placebo-Behandlungsarm.

Im Bericht zur erneuten Evaluierung von Studie S2 (2005) wurden die Endpunkte neu definiert, wobei Parameter einer patientenzentrierten Beurteilung spontaner Symptome mit Endpunkten kombiniert wurden, die auf der körperlichen Untersuchung durch den Arzt basierten. Die neu definierten primären Endpunkte in dieser erneuten Evaluierung wurden mit geeigneten statistischen Methoden bewertet und waren hinsichtlich des Behandlungserfolgs streng definiert, da nur vollständig symptomfreie Patienten als „Responder“ gezählt wurden. In den Analysen wurde in fast allen evaluierten Endpunkten eine signifikante statistische Überlegenheit der Behandlung mit dem Verum gegenüber Placebo gezeigt. Die Ergebnisse waren über Alters- und Geschlechter-Subgruppen hinweg konsistent.

Der CHMP stellte außerdem fest, dass die Ergebnisse der Beobachtungsstudie bei Kindern über 4 Jahren mit RDS eine mögliche Wirksamkeit von Symbioflor 2 nahelegten.

Zwar wurde Studie S2 durchgeführt, bevor die Anforderungen der aktuellen Leitlinie zum RDS, „Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome“ (Leitlinie zur Evaluierung von Arzneimitteln zur Behandlung des Reizdarmsyndroms, CPMP/EWP/785/97), oder der vorherige „Point to consider“ (zu beachtender Gesichtspunkt) des CHMP zum RDS in Kraft traten, jedoch wurden im ursprünglichen Prüfplan von Studie S2 weder ein primärer Endpunkt festgelegt noch eine statistische Analyse eingeplant. Die Bewertung der Ergebnisse war lediglich deskriptiv, weshalb nicht ermittelt werden konnte, ob die Unterschiede zwischen Symbioflor 2 und Placebo hinsichtlich der Wirksamkeit statistisch signifikant und klinisch bedeutend waren. Eine zusätzliche Verzerrung wurde möglicherweise durch andere Mängel bei der Durchführung der Studie S2 verursacht, einschließlich der Tatsache, dass der Endpunkt ausschließlich auf der wöchentlichen Bewertung durch den Prüfarzt und nicht auf einer Eigenbeurteilung durch den Patienten mit geringerem zeitlichem Abstand zur Verabreichung von Symbioflor 2 beruhte. In Ermangelung einer Run-in-Periode und spezifischer Einschlusskriterien bestand außerdem unzureichende Sicherheit, ob die Patientenpopulation tatsächlich am RDS litt. Darüber hinaus war der CHMP der Auffassung, dass die Eignung eines vom MAH definierten globalen Evaluierungskriteriums zur Bewertung der Wirksamkeit von Symbioflor 2 bei der Behandlung von RDS im Vergleich zu der spezifischen, besser messbaren und weniger subjektiven Evaluierung der Veränderungen der stuhlbezogenen Abnormalitäten und Schmerzen fragwürdig war.

Obwohl die Ergebnisse von Studie S2 auf eine mögliche Wirksamkeit von Symbioflor 2 bei der Behandlung des RDS hinweisen, war zwischen den Prüfzentren hinsichtlich des Behandlungseffekts und der Ansprechrate eine große nicht erklärte Heterogenität zu beobachten. Während mehrere Zentren keinen einzigen Responder meldeten, waren die Gesamtergebnisse hauptsächlich von einem Prüfzentrum geprägt. Bei Ausschluss dieses Zentrums war ein statistisch signifikanter Prüfzentrumseffekt zu beobachten, was zum Verlust der statistischen Signifikanz für beide primären Variablen sowie für den Endpunkt der globalen Bewertung durch den Arzt führte. Zusätzlich warfen mögliche Unregelmäßigkeiten bei der Durchführung der Studie Zweifel hinsichtlich der Integrität der Daten auf: Zum Beispiel erfolgten die Visiten an zwei Zentren für alle bis auf einen Patienten während der gesamten Studie in exakt denselben Intervallen wie im Studienplan vorgegeben, wobei eines der Daten ein gesetzlicher Feiertag war. Es sind jedoch keine Quelldaten mehr verfügbar.

Anstatt eine neue Studie gemäß der damals gültigen „Note for guidance on statistical principles for clinical trials“ (Leitlinie zu statistischen Prinzipien für klinische Prüfungen, CPMP/ICH/363/96) durchzuführen, entschied sich der MAH im Jahr 2005, post hoc eine erneute Evaluierung von Studie S2 durchzuführen, d. h. die Festlegung der Definition der primären Hypothese, des entsprechenden Evaluierungsplans und der statistischen Analysemethoden unter vollumfänglicher Kenntnis der Ergebnisse. Bei einer solchen erneuten Analyse unter vollumfänglicher Kenntnis der Ergebnisse besteht das Risiko, eine Verzerrung einzuführen, die die Integrität einer Studie beeinträchtigen kann.

Der CHMP gelangte daher zu dem Schluss, dass die Möglichkeit, dass eine erhebliche Verzerrung die Gültigkeit der Ergebnisse dieser Studie beeinträchtigt hat, nicht auszuschließen war. Darüber hinaus stellte der CHMP fest, dass die in Studie S2 generierten Daten die langfristige Wirksamkeit von Symbioflor 2 bei einer Behandlungsdauer von mehr als 8 Wochen nicht nachgewiesen haben.

Und schließlich ist der Wert einer Beobachtungsstudie an Kindern und Jugendlichen zur Untermauerung der Wirksamkeit des Arzneimittels bei dieser Patientenpopulation begrenzt. Die Daten wurden nicht kontrolliert und trugen daher dem Einfluss spontaner Fluktuationen von Symptomen des RDS oder einem Ansprechen auf Placebo bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Symbioflor 2 keine Rechnung. Ein Beweis für die Wirksamkeit von Symbioflor 2 bei dieser Patientenpopulation hätte eine prospektive, doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte Studie gemäß der zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie gültigen Leitlinie CPMP/EWP/785/97 erfordert. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass diese Studie nicht als geeignete Unterstützung einer Indikation von

Symbioflor 2 in dieser Altersgruppe angesehen werden kann. Mangels relevanter vom MAH eingereicherter Daten und angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des Nachweises der Wirksamkeit in Studie S2 gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass diese Ergebnisse nicht von Erwachsenen auf Kinder oder Jugendliche extrapoliert werden können. Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde geändert, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Wirksamkeit bei Kindern nicht nachgewiesen wurde.

Insgesamt konnte der CHMP mangels einer gültigen statistischen Evaluierung und angesichts des Risikos einer Verzerrung und der Knappheit der zur Stützung der Stichhaltigkeit und Aussagekraft der Ergebnisse beitragenden Elemente (der Nachweis basiert auf einer einzigen Pivotstudie) nicht mit Gewissheit eine Schlussfolgerung hinsichtlich der Wirksamkeit von Symbioflor 2 beim RDS oder einem Subtyp dieser Erkrankung ziehen. Auf dieser Grundlage und unter Berücksichtigung des Mangels an neuen Daten seit der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen erachtete der CHMP Änderungen an der Produktinformation, um die Informationen dieser Überprüfung aufzunehmen, als notwendig. Des Weiteren forderte der CHMP den MAH auf, eine gut konzipierte multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit ausreichender Teststärke einzureichen, bei der entsprechende Analysen der Subpopulationen eingeplant sind, um die Wirksamkeit von Symbioflor 2 bei der Behandlung des RDS im Allgemeinen im Vergleich zu Subtypen der Erkrankung wie RDS-C und RDS-D sowie in Bezug auf andere Faktoren wie Geschlecht und Schwere der Erkrankung zu beurteilen; außerdem soll der Nachhaltigkeit der Wirksamkeit Rechnung getragen werden, um die Wirksamkeit von Symbioflor 2 beim RDS zu bestätigen.

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden in Studie S2 bei 79 Patienten in der Symbioflor 2-Gruppe 50 unerwünschte Arzneimittelwirkungen und in der Placebogruppe 44 unerwünschte Arzneimittelwirkungen gemeldet. Die unerwünschten Ereignisse waren im Allgemeinen harmlos und weitgehend auf den Magen-Darm-Trakt (z. B. Bauchschmerzen und Übelkeit) beschränkt oder mit dem Auftreten von Hauteffloreszenzen zusammenhängend. Dieses relativ harmlose Sicherheitsprofil wurde durch nach der Markteinführung gesammelte Daten bestätigt.

In der an Kindern und Jugendlichen durchgeführten Beobachtungsstudie wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet. Der CHMP war der Auffassung, dass aufgrund der Grunderkrankung eine signifikante Anzahl von unerwünschten Ereignissen zu erwarten gewesen wäre, und zwar unabhängig vom Sicherheitsprofil von Symbioflor 2. Diese Studie kann daher nicht als Beitrag zur weiteren Ermittlung des Sicherheitsprofils von Symbioflor 2 angesehen werden.

Der CHMP stellte fest, dass im klinischen Entwicklungsprogramm keine Daten für eine Behandlung vorlagen, die länger als 8 Wochen dauerte. Im Rahmen der Erfahrung nach der Markteinführung wurden nur 18 unerwünschte Ereignisse für Symbioflor 2 an Eudravigilance gemeldet, die sowohl die Behandlung des RDS als auch andere Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts abdecken, obwohl über mehrere Jahrzehnte des Inverkehrbringens eine signifikante Exposition stattgefunden hat und der MAH das Pharmakovigilanzsystem seit Anfang 2000 betreibt. Und schließlich stellte der CHMP fest, dass die Gesamtanzahl an Berichten gering war und dass gemäß dem Weber-Effekt ein Rückgang der gemeldeten unerwünschten Ereignisse im Laufe der Zeit wahrscheinlich ist. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Daten nach der Markteinführung in wesentlichem Rahmen weitere Informationen zum Sicherheitsprofil von Symbioflor 2 bei der Behandlung des RDS hervorbringen werden. Im Allgemeinen war der CHMP der Auffassung, dass die Analyse der Sicherheitsdaten keinen Anlass zu besonderen Bedenken gab, obwohl die Berichterstattung möglicherweise suboptimal war und weiterhin Unsicherheiten bezüglich der Art und Häufigkeit der im Zusammenhang mit Symbioflor 2 auftretenden unerwünschten Ereignisse bestehen, wenn es darum geht, sein Sicherheitsprofil, insbesondere sein langfristiges Sicherheitsprofil, zu beschreiben. Jedoch müssen die indirekten Risiken im Zusammenhang mit der Einnahme eines potenziell unwirksamen Arzneimittels gegen das RDS

hinsichtlich der fortwährenden Beeinträchtigung der Lebensqualität und der möglichen Konsequenzen für das Verhalten bei der Suche nach Arbeit und Gesundheitsversorgung berücksichtigt werden.

Der CHMP stimmte dem Vorschlag des MAH zu, die Produktinformation so zu ändern, dass die Informationen dieser Überprüfung enthalten sind, und gelangte zu dem Schluss, dass im Allgemeinen aufgrund seiner langen Marktpräsenz und der begrenzten Anzahl an Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen davon auszugehen ist, dass Symbioflor 2 ungefährlich ist.

Begründung für das Gutachten des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der CHMP hat das Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-Bakterien (Zellen und Autolysat)) und zugehörige Bezeichnungen (Symbioflor 2) berücksichtigt.
- Der CHMP hat alle verfügbaren Daten aus klinischen Studien, der veröffentlichten Fachliteratur und der Erfahrung nach der Markteinführung, einschließlich vom MAH schriftlich eingereichter Antworten und Mitteilungen, zur Wirksamkeit und Sicherheit von Symbioflor 2 in den vorgeschlagenen Indikationen geprüft und darüber hinaus die Meinung der Ad-hoc-Expertengruppe zu Symbioflor 2 eingeholt.
- Der CHMP war der Auffassung, dass „Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts“ eine heterogene Gruppe einzelner Erkrankungen mit einem breiten Spektrum an zugrundeliegenden Pathophysiologien und Symptomen ist, die unterschiedliche Behandlungsmodalitäten erfordern. Der CHMP bestätigte den Vorschlag des MAH, diese Indikation zu streichen, da mangels Daten zur Stützung der Behandlung von Funktionsstörungen des Magen-Darm-Trakts kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für Symbioflor 2 ermittelt werden konnte.
- Der CHMP war der Auffassung, dass nicht ausgeschlossen werden konnte, dass eine signifikante Verzerrung stattgefunden hat und dadurch die Gültigkeit der Ergebnisse beeinträchtigt wurde, obwohl die Ergebnisse von Studie S2 anscheinend eine mögliche Wirksamkeit von Symbioflor 2 bei erwachsenen Patienten mit RDS nahe legten. Darüber hinaus war der CHMP mangels gültiger statistischer Evaluierungen und angesichts der Knappheit der zur Stützung der Stichhaltigkeit und Aussagekraft der Ergebnisse beitragenden Elemente weder in der Lage, zuverlässige Schlussfolgerungen hinsichtlich der Wirksamkeit von Symbioflor 2 zu ziehen, noch zu ermitteln, ob Symbioflor 2 beim RDS im Allgemeinen oder bei Subtypen des RDS wirksam ist. Der CHMP gelangte jedoch zu dem Schluss, dass es seit der ursprünglichen Genehmigung für das Inverkehrbringen von Symbioflor 2 zur Behandlung des RDS bei Erwachsenen keine neuen Elemente gab, die einen Anlass zu einer Änderung des etablierten Nutzen-Risiko-Verhältnisses geben würden.
- Der CHMP stellte außerdem fest, dass die Ergebnisse der Beobachtungsstudie bei Kindern über 4 Jahren mit RDS eine mögliche Wirksamkeit von Symbioflor 2 nahelegten. Die Daten waren jedoch nicht kontrolliert. Der Wert einer Beobachtungsstudie zur Untermauerung der Wirksamkeit des Arzneimittels in dieser Patientenpopulation ist begrenzt, weshalb der CHMP zu der Schlussfolgerung gelangte, dass diese Studie nicht als geeignete Stütze für die Wirksamkeit von Symbioflor 2 bei dieser Altersgruppe angesehen werden konnte. In Ermangelung einschlägiger vom MAH eingereicherter Daten zur Stützung der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen und angesichts der Unsicherheiten hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Verhältnisses in Studie S2, die nur an erwachsenen Patienten durchgeführt wurde, gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass eine Extrapolation der Ergebnisse von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche nicht begründet war. In

dieser Hinsicht wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels geändert, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Wirksamkeit bei Kindern nicht nachgewiesen wurde.

- Unter Berücksichtigung der Begrenztheit des etablierten Wirksamkeitsprofils von Symbioflor 2 forderte der CHMP den MAH auf, eine gut konzipierte multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit nach Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit ausreichender Teststärke einzureichen, bei der entsprechende Analysen der Subpopulationen eingeplant sind, um die Wirksamkeit von Symbioflor 2 bei der Behandlung des RDS im Allgemeinen im Vergleich zu Subtypen der Erkrankung wie RDS-C und RDS-D sowie in Bezug auf andere Faktoren wie Geschlecht und Schwere der Erkrankung zu beurteilen; außerdem soll der Nachhaltigkeit der Wirksamkeit Rechnung getragen werden, um die Wirksamkeit von Symbioflor 2 beim RDS zu bestätigen.
- Angesichts der verfügbaren Sicherheitsdaten aus der klinischen Prüfung und der Erfahrung mit Symbioflor 2 nach der Markteinführung gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die gezeigten Risiken im Allgemeinen gering waren.

Gutachten des CHMP

Auf der Grundlage der Überprüfung aller verfügbarer Daten im Rahmen dieses Verfahrens gemäß Artikel 31 gelangt der CHMP zu dem Schluss, dass seit der Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-Bakterien (Zellen und Autolysat)) und zugehörigen Bezeichnungen keine neuen Elemente hinzugekommen sind und dass die vorherige Schlussfolgerung der zuständigen nationalen Behörden bezüglich eines positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses daher unverändert bleibt. Der CHMP empfiehlt Änderungen an der Produktinformation und ist angesichts der Begrenztheit der aktuell verfügbaren Wirksamkeitsdaten für Symbioflor 2 bei der Behandlung des Reizdarmsyndroms (RDS) der Ansicht, dass eine Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit nach der Markteinführung durchzuführen ist. Daher empfiehlt der CHMP eine Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen.