

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Symbioflor 2 (bacterias de *Escherichia coli* (células y autolisado)) y denominaciones asociadas (Symbioflor 2) es un probiótico que contiene bacterias de *Escherichia coli* vivas, que están presentes en la flora intestinal normal del ser humano. Symbioflor 2 está compuesto de 10 aislados diferentes de *Escherichia coli* presentes, en parte, autolisadas y, en parte, en forma de bacterias vivas. Symbioflor 2 se comercializa en la Unión Europea (UE) en Austria (AT), Alemania (DE) y Hungría (HU) como medicamento no sujeto a prescripción médica o de venta sin receta. Symbioflor 2 lleva comercializado en Alemania desde 1954 y en Austria desde 1975.

Symbioflor 2 se utiliza actualmente para estas indicaciones:

- Regulación del sistema inmunitario, trastornos gastrointestinales, síndrome del intestino irritable (DE).
- Trastornos funcionales del aparato digestivo y síndrome del intestino irritable (colon irritable) (AT).
- Para la regulación del sistema inmunitario (inmunorregulación): trastornos funcionales del aparato digestivo (HU).

Las autorizaciones de comercialización se concedieron en Austria en el año 2000 (renovada el 12 de febrero de 2014) y en Hungría (HU) en 2003. En Alemania, dado que Symbioflor 2 se comercializó antes de la entrada en vigor de la Ley alemana de los medicamentos en 1978, Symbioflor 2 tuvo que someterse a un procedimiento de renovación, de conformidad con el apartado 105 de dicha Ley alemana, con el fin de lograr la conformidad de la autorización en Alemania conforme a la legislación europea.

En 2005, a tenor de la evaluación de las pruebas disponibles en ese momento en las indicaciones solicitadas («trastornos gastrointestinales funcionales», «síndrome del intestino irritable»), la solicitud fue denegada por la autoridad nacional competente de Alemania basándose en que no se había demostrado suficientemente una relación riesgo/beneficio positiva. Tras la denegación de la solicitud, el titular de la autorización de comercialización (TAC) solicitó que se concediese una autorización de comercialización nacional en Alemania, aduciendo que ya se había concedido una autorización en otro país de la Unión Europea (Austria).

El 30 de marzo de 2016, Alemania activó un procedimiento de arbitraje en virtud del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE y solicitó al CHMP que evaluase la relación riesgo/beneficio de Symbioflor 2 en las indicaciones propuestas («trastornos gastrointestinales funcionales», «síndrome del intestino irritable») y que emitiese un dictamen sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica del CHMP

Se presentaron dos informes en apoyo de la indicación solicitada en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII) en el contexto de este procedimiento de arbitraje:

- Un nuevo análisis en 2005 de un estudio de 1988 «Eficacia y tolerabilidad de Symbioflor 2: Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo en 298 pacientes con síndrome del intestino irritable tratados de forma continua durante 8 semanas con Symbioflor 2 (fase clínica IV). Informe del Estudio Clínico Integrado Complementario PAZ 9527-5-S2», que se llevó a cabo en 1988 en Alemania titulado «Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. *Jatros Gastroenterol*, 1993» (Estudio S2), y
- Un estudio observacional no intervencionista en 203 niños y adolescentes realizado entre 2007 y 2008 en Alemania: «Eficacia y tolerabilidad de Symbioflor 2 en niños con síndrome del intestino irritable».

No se presentó ningún estudio en apoyo de la indicación en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales funcionales.

Además, el 13 de enero de 2017, se convocó un grupo de expertos *ad hoc* y el CHMP solicitó información a los expertos en el tratamiento del SII sobre cuestiones específicas acerca de la utilidad terapéutica de Symbioflor 2.

Indicación en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales funcionales

Los «trastornos gastrointestinales funcionales» son un grupo heterogéneo de enfermedades concretas, desde trastornos funcionales esofágicos, gástricos, intestinales, biliares o pancreáticos, hasta trastornos funcionales anorrectales, con una gran variedad de fisiopatologías subyacentes y entidades sintomáticas distintas, que precisan modalidades de tratamiento diferentes. Aparte de los datos sobre el SII, no se dispone de datos procedentes de estudios clínicos controlados o no controlados ni de la literatura médica que permitan evaluar la eficacia y la seguridad de Symbioflor 2 en el tratamiento de estas enfermedades. Teniendo en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad y la ausencia de datos, el CHMP solicitó al TAC que presentase pruebas en apoyo de esta indicación. El TAC no presentó tales datos y decidió retirar esta indicación. El CHMP admitió que se eliminase la indicación de «trastornos gastrointestinales funcionales» durante este procedimiento.

Indicación en el síndrome del intestino irritable

El SII es una enfermedad muy prevalente y crónica que necesita tratamiento a largo plazo. No es peligroso para la vida, pero puede afectar de forma significativa a la calidad de vida de los pacientes. Si bien no se puede afirmar de forma general que los probióticos sean eficaces o no lo sean para el tratamiento del SII, parece que ciertas especies o cepas de probióticos podrían ser eficaces para determinados síntomas de la enfermedad. Hay que determinar individualmente, caso por caso, cuáles son las especies y cepas más beneficiosas, y el mecanismo de acción de los probióticos sigue siendo especulativo.

Las evaluaciones presentadas en el informe del Estudio S2 (1989), basadas en un criterio de valoración principal de «evaluación global» de la eficacia por el investigador al final del ensayo, mostraron que Symbioflor 2 administrado durante un periodo de 8 semanas lograba mejores resultados que un placebo en la mayoría de los criterios de valoración evaluados. En conjunto, las evaluaciones presentadas por el TAC indicaban que la disminución de la puntuación de los síntomas era más importante en el grupo tratado con Symbioflor 2 que en el grupo del placebo.

En el informe de la segunda evaluación del Estudio S2 (2005), se redefinieron los criterios de valoración, de forma que se combinaron parámetros de una evaluación de los síntomas espontáneos centrada en el paciente con criterios de valoración basados en una exploración física por el médico. Los criterios de valoración principales redefinidos en esta segunda evaluación se analizaron con una metodología estadística adecuada y eran estrictos en cuanto al éxito del tratamiento, ya que únicamente se contabilizaron como «respondedores» los pacientes que estaban totalmente libres de síntomas. Los análisis estadísticos mostraron una superioridad significativa del tratamiento activo con respecto al placebo en casi todos los criterios de valoración evaluados. Los resultados fueron uniformes en todos los subgrupos de edad y sexo.

El CHMP señaló además que los resultados del estudio observacional en niños mayores de 4 años con SII dejaban entrever una posible eficacia de Symbioflor 2.

Aunque el Estudio S2 se llevó a cabo antes de que entrasen en vigor los requisitos de la directriz actual sobre el SII «Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome» (CPMP/EWP/785/97) o el punto de consideración sobre el SII del CHMP, el protocolo original del Estudio S2 no definía un criterio de valoración principal ni contemplaba un análisis

estadístico. La evaluación de los resultados era descriptiva y, por tanto, no permitía establecer si las diferencias de eficacia entre Symbioflor 2 y el placebo eran estadística y clínicamente significativas. Es posible que se introdujeran sesgos adicionales por otras deficiencias encontradas en la realización del Estudio S2, como el hecho de que el criterio de valoración se basaba exclusivamente en la valoración del investigador de forma semanal y no en una evaluación del propio paciente más cercana a la administración de Symbioflor 2. En ausencia de una fase de preinclusión y de criterios de inclusión específicos, tampoco había garantía suficiente de que la población de pacientes sufriera SII. Además, el CHMP consideraba que la idoneidad de un criterio de valoración global definido por el TAC para la evaluación de la eficacia de Symbioflor 2 en el tratamiento del SII era dudosa en comparación con la evaluación específica, más fácil de medir y menos subjetiva de las variaciones de las anomalías en las deposiciones y del dolor.

Aunque los resultados del Estudio S2 apuntan a la posible eficacia de Symbioflor 2 en el tratamiento del SII, se observó una gran heterogeneidad no explicada entre los centros en cuanto al efecto del tratamiento y la tasa de respuesta. Aunque en algunos centros no hubo ningún paciente con respuesta, los resultados globales se basaron en un centro. Cuando se excluye este centro, se observa un efecto del centro estadísticamente significativo y se pierde la significación estadística para ambas variables principales, al igual que para el criterio de valoración de evaluación global por el médico. Además, posibles irregularidades en la realización del estudio ponen en duda la integridad de los datos: por ejemplo, en dos centros de apoyo, las visitas de todos los pacientes excepto uno tuvieron lugar de conformidad con el protocolo de estudio a intervalos exactos durante todo el estudio, y una de las fechas era un día festivo. No obstante, los datos originales ya no están disponibles.

En 2005, en lugar de realizar un nuevo estudio de conformidad con la «Note for guidance on statistical principles for clinical trials» (CPMP/ICH/363/96) vigente en aquel momento, el TAC decidió hacer una segunda evaluación *a posteriori* del Estudio S2, es decir, establecer la definición de la hipótesis principal, el plan de evaluación correspondiente y los métodos de análisis estadísticos teniendo pleno conocimiento de los resultados. Un segundo análisis de este tipo, realizado tras conocer los resultados, comporta el riesgo de sesgos que pueden comprometer la integridad de un estudio.

Por consiguiente, el CHMP concluyó que no podía descartarse la posibilidad de que un sesgo significativo hubiera comprometido la validez de los resultados de este estudio. Además, el CHMP señaló que los datos generados en el estudio S2 no han demostrado la eficacia a largo plazo de Symbioflor 2 durante más de 8 semanas de tratamiento.

Por último, un estudio observacional en niños y adolescentes apenas tiene utilidad para corroborar la eficacia del producto en esta población de pacientes. Los datos no estaban controlados y, por tanto, no explicaban la contribución de las fluctuaciones espontáneas de los síntomas del SII o de una respuesta al placebo en la evaluación de la relación riesgo/beneficio de Symbioflor 2. La demostración de la eficacia de Symbioflor 2 en esta población de pacientes habría necesitado un ensayo prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo conforme a la directriz CPMP/EWP/785/97 en vigor en el momento en que se llevó a cabo el estudio. El CHMP concluyó que no se podía considerar que este estudio respaldase debidamente una indicación de Symbioflor 2 en este grupo de edad. Al no disponerse de datos de interés presentados por el TAC y a la vista de las incertidumbres relativas a la demostración de la eficacia en el Estudio S2, el CHMP concluyó que estos resultados no podían extrapolarse de los adultos a los niños ni a los adolescentes. Se modificó la ficha técnica para reflejar que no se ha establecido la eficacia en los niños.

En resumen, en ausencia de una evaluación estadística válida y teniendo en cuenta el riesgo de sesgo y los pocos elementos que contribuían a respaldar la solidez y la fuerza de los resultados (las pruebas estaban basadas en un solo ensayo fundamental), el CHMP no pudo extraer con seguridad una conclusión respecto a la eficacia de Symbioflor 2 en el SII o en un subtipo de SII. A la vista de lo

anterior, y teniendo en cuenta que no se han presentado nuevos datos desde la autorización de comercialización inicial, el CHMP consideró que era necesario modificar la información sobre el producto para que incluyese la información de esta evaluación. Además, con el fin de confirmar la eficacia de Symbioflor 2 en el SII, el CHMP solicitó al TAC que realizase un estudio de eficacia posterior a la autorización, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, correctamente diseñado y con potencia estadística suficiente, que permitiese hacer análisis de subgrupos pertinentes para evaluar la eficacia de Symbioflor 2 en el tratamiento del SII en general frente a los subtipos de la enfermedad, como el SII C y el SII D, por sexo y por gravedad de la enfermedad, así como determinar la durabilidad de la eficacia.

En el programa de desarrollo de clínico, se notificaron 50 reacciones adversas en el grupo de Symbioflor 2 y 44 en el grupo del placebo durante el Estudio S2 en 79 pacientes. Los acontecimientos adversos fueron en general de naturaleza benigna y se limitaron en su mayor parte al aparato digestivo (como dolor abdominal y náuseas) o estuvieron relacionados con la aparición de eflorescencias cutáneas. Este perfil de seguridad relativamente benigno se confirmó con los datos posteriores a la comercialización.

No se notificaron acontecimientos adversos en el estudio observacional realizado en niños y adolescentes. El CHMP consideró que habría sido de esperar que se notificase un número importante de acontecimientos adversos en este estudio debido a la enfermedad subyacente, con independencia del perfil de seguridad de Symbioflor 2. Así, no se puede considerar que este estudio haya contribuido a confirmar el perfil de seguridad de Symbioflor 2.

El CHMP advirtió que en el programa de desarrollo clínico no se disponía de datos relativos al tratamiento durante más de 8 semanas. A partir de la experiencia posterior a la comercialización, solo se han notificado a Eudravigilance 18 reacciones adversas con Symbioflor 2, correspondientes tanto al tratamiento del SII como de otros trastornos gastrointestinales funcionales, a pesar de la exposición significativa durante varios decenios en el mercado y del sistema de farmacovigilancia implantado por el TAC desde principios del año 2000. Por último, el CHMP señaló que el número total de notificaciones era bajo, y según el efecto Weber, es probable que con el tiempo disminuya la notificación de acontecimientos adversos. Por consiguiente, es improbable que los datos posteriores a la comercialización aporten información adicional sobre el perfil de seguridad de Symbioflor 2 en el tratamiento del SII. En general, el CHMP opinaba que, si bien el número de notificaciones podría haber sido deficiente y aun había incertidumbres acerca de la naturaleza y la frecuencia de los acontecimientos adversos aparecidos con Symbioflor 2 para caracterizar totalmente su perfil de seguridad, especialmente, a largo plazo, el análisis de los datos de seguridad no planteaba dudas concretas. Sin embargo, es preciso tener en cuenta los riesgos indirectos que puede tener la toma de un medicamento potencialmente ineficaz para el SII en relación con el deterioro continuado de la calidad de vida y las posibles consecuencias para la vida laboral y la conducta relacionada con la búsqueda de asistencia médica.

El CHMP se mostró de acuerdo con la propuesta del TAC de modificar la información sobre el producto para incluir la información de esta revisión y concluyó que, a la vista de su larga presencia en el mercado y las pocas notificaciones de reacciones adversas, se espera en general que el perfil de seguridad de Symbioflor 2 sea benigno.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando que:

- El CHMP tuvo en cuenta el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para Symbioflor 2 (bacterias de *Escherichia coli* (células y autolisado)) y denominaciones asociadas (Symbioflor 2);
- El CHMP evaluó todos los datos disponibles de los estudios clínicos, la literatura médica, la experiencia posterior a la comercialización, las respuestas y las comunicaciones remitidas por el TAC por escrito sobre la eficacia y la seguridad de Symbioflor 2 en sus indicaciones propuestas y solicitó además las opiniones sobre Symbioflor 2 del grupo de expertos ad hoc;
- El CHMP consideró que los «trastornos gastrointestinales funcionales» son un grupo heterogéneo de enfermedades concretas con una gran variedad de fisiopatologías subyacentes y de síntomas distintos que precisan modalidades de tratamiento diferentes. El CHMP admitió la propuesta del TAC de suprimir esta indicación, pues al no existir datos que respaldasen el tratamiento de los trastornos gastrointestinales funcionales, no se podía demostrar una relación riesgo/beneficio positiva para Symbioflor 2;
- El CHMP opinaba que, pese a que los resultados del Estudio S2 parecían indicar una posible eficacia de Symbioflor 2 en el SII en pacientes adultos, no se podía descartar la posibilidad de que se hubiera introducido un sesgo significativo que pusiese en peligro la validez de los resultados. Además, en ausencia de evaluaciones estadísticas válidas y teniendo en cuenta que había pocos elementos que pudieran respaldar la solidez y la fuerza de los resultados, el CHMP no pudo extraer conclusiones seguras respecto a la eficacia de Symbioflor 2 ni confirmar si Symbioflor 2 es eficaz en el SII en general o en alguno de los subtipos del SII. No obstante, el CHMP concluyó que no había nuevos factores que obligaran a modificar la relación riesgo/beneficio establecida desde la autorización de comercialización inicial de Symbioflor 2 en pacientes adultos para el tratamiento del SII;
- El CHMP señaló además que los resultados del estudio observacional en niños mayores de 4 años con SII dejaban entrever una posible eficacia de Symbioflor 2. No obstante, los datos no estaban controlados. Un estudio observacional tiene poca utilidad para corroborar la eficacia del producto en esta población de pacientes y, por tanto, el CHMP concluyó que no se podía considerar que este estudio respaldase debidamente la eficacia de Symbioflor 2 en este grupo de edad. Al no disponerse de datos de interés presentados por el TAC para respaldar el uso pediátrico y a la vista de las incertidumbres relativas a la relación riesgo/beneficio en el Estudio S2 realizado solo en pacientes adultos, el CHMP concluyó que no estaba justificada la extrapolación de estos resultados de los adultos a los niños ni a los adolescentes. En este sentido, se modifica la ficha técnica para reflejar que no se ha establecido la eficacia en los niños;
- Tras admitir las limitaciones del perfil de eficacia establecido de Symbioflor 2 y con el fin de confirmar la eficacia de Symbioflor 2 en el SII, el CHMP solicitó al TAC que realizase un estudio de eficacia posterior a la autorización, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, correctamente diseñado y con potencia estadística suficiente, que permitiese hacer análisis de subgrupos pertinentes para confirmar la eficacia de Symbioflor 2 en el tratamiento del SII en general frente a los subtipos de la enfermedad, como el SII C y el SII D, por sexo y por gravedad de la enfermedad, así como determinar la durabilidad de la eficacia;
- Tras valorar los datos de seguridad disponibles obtenidos en el ensayo clínico y durante la experiencia posterior a la comercialización de Symbioflor 2, el CHMP llegó a la conclusión de que los riesgos demostrados eran bajos en general.

Dictamen del CHMP

Basándose en la revisión de todos los datos disponibles en el marco de este procedimiento conforme al artículo 31, el CHMP concluye que no hay nuevos elementos desde que se concedió la autorización de comercialización de Symbioflor 2 (bacterias de *Escherichia coli* (células y autolisado)) y denominaciones asociadas y, por tanto, la conclusión previa de las autoridades nacionales competentes sobre la relación riesgo/beneficio positiva se mantiene sin cambios. El CHMP recomienda modificar la información sobre el producto y, a la vista de las limitaciones de los datos de eficacia disponibles para Symbioflor 2 en el tratamiento del síndrome del intestino irritable (SII), el CHMP considera que se debe llevar a cabo un estudio de eficacia posterior a la autorización. Por tanto, el CHMP recomienda modificar las condiciones de la autorización de comercialización.