

Annexe II
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Symbioflor 2 [bactéries *Escherichia Coli* (cellules et autolysat)] et noms associés (Symbioflor 2) est un probiotique contenant des bactéries *Escherichia coli* vivantes, lesquelles sont présentes dans la flore intestinale normale de l'être humain. Symbioflor 2 est composé de dix isolats différents d'*Escherichia coli*, dont une partie se présente sous la forme de bactéries autolysées et l'autre sous la forme de bactéries vivantes. Symbioflor 2 est disponible dans l'Union européenne (UE) en Autriche (AT), en Allemagne (DE) et en Hongrie (HU) en tant que médicament non soumis à prescription médicale ou en vente libre. Symbioflor 2 est commercialisé en Allemagne depuis 1954 et en Autriche depuis 1975.

Symbioflor 2 est actuellement utilisé pour les indications suivantes:

- la régulation du système immunitaire, les affections gastro-intestinales, le syndrome du côlon irritable (DE);
- les troubles fonctionnels du tractus gastro-intestinal et le syndrome du côlon irritable (AT);
- la régulation du système immunitaire (régulation immunitaire): troubles fonctionnels du système gastro-intestinal (HU).

L'autorisation de mise sur le marché de ce médicament a été accordée à l'Autriche en 2000 (renouvelée le 12 février 2014) et à la Hongrie en 2003 (HU), respectivement. En Allemagne, Symbioflor 2 ayant été mis sur le marché avant l'entrée en vigueur, en 1978, de la loi allemande relative aux produits pharmaceutiques, ce médicament a dû être soumis à la procédure de renouvellement prévue au paragraphe 105 de cette même loi afin que l'autorisation délivrée en Allemagne soit conforme à la législation de l'Union européenne.

En 2005, après examen des preuves disponibles à l'époque pour les indications revendiquées («troubles fonctionnels gastro-intestinaux», «syndrome du côlon irritable»), la demande a été refusée par l'autorité nationale compétente allemande au motif qu'un rapport bénéfice/risque positif n'avait pas été établi de façon satisfaisante. À la suite du rejet de sa demande, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) a demandé une autorisation de mise sur le marché national allemand au motif qu'une autorisation avait déjà été accordée dans un autre pays de l'Union européenne (à savoir l'Autriche).

Le 30 mars 2016, l'Allemagne a donc lancé une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE et a demandé au CHMP d'évaluer le rapport bénéfice/risque de Symbioflor 2 pour ses indications revendiquées («troubles fonctionnels gastro-intestinaux», «syndrome du côlon irritable») et de formuler un avis quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le CHMP

Deux rapports à l'appui de l'indication revendiquée dans le traitement du syndrome du côlon irritable (SCI) ont été soumis dans le cadre de cette procédure de saisine:

- une nouvelle analyse, datant de 2005, de l'étude de 1988 intitulée «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» [Efficacité et tolérance de Symbioflor 2: une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle, contrôlée contre placebo sur 298 patients atteints du syndrome du côlon irritable traités en continu pendant huit semaines avec Symbioflor 2 (phase clinique IV). Rapport supplémentaire intégré définitif PAZ 9527-5-27] de l'étude clinique réalisée en 1988 en Allemagne (étude S2), intitulée «Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro

Gastroenterol, 1993» [Schaffstein, W. et Burkard, I.: Symbioflor 2, une alternative thérapeutique au traitement du syndrome du côlon irritable, Jatro Gastroenterol (1993)], et

- une étude observationnelle non interventionnelle réalisée sur 203 enfants et adolescents entre 2007 et 2008 en Allemagne, intitulée: «Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome» (Efficacité et tolérance de Symbioflor 2 chez l'enfant atteint du syndrome du côlon irritable).

Aucune étude n'a été soumise à l'appui de l'indication du médicament dans le traitement des troubles fonctionnels gastro-intestinaux.

De plus, un groupe d'experts ad hoc a été convoqué le 13 janvier 2017. À cette occasion, le CHMP a demandé à des experts dans le traitement du SCI leur avis sur des questions spécifiques relatives au rôle thérapeutique de Symbioflor 2.

Indication dans le traitement des troubles fonctionnels gastro-intestinaux

L'expression «troubles fonctionnels gastro-intestinaux» désigne un ensemble hétérogène de maladies indépendantes, allant des troubles fonctionnels œsophagiens, gastriques, intestinaux, biliaires et pancréatiques aux troubles fonctionnels anorectaux. Ces troubles présentent un large éventail de physiopathologies sous-jacentes et d'entités symptomatiques qui requièrent différentes modalités de traitement. À part pour le SCI, aucune donnée collectée lors d'études contrôlées ou non contrôlées ni tirée de la littérature n'est disponible pour évaluer l'efficacité et la sécurité de Symbioflor 2 dans le traitement de ces maladies. Compte tenu de l'hétérogénéité de la maladie et de l'absence de données, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de soumettre des preuves à l'appui d'une telle indication. Le titulaire de l'AMM n'a pas fourni ces données et a décidé de retirer cette indication. Le CHMP a admis le retrait de l'indication «troubles fonctionnels gastro-intestinaux» au cours de la procédure de saisine.

Indication dans le traitement du syndrome du côlon irritable

Le SCI est une maladie à prévalence élevée et une affection chronique qui doit être prise en charge à long terme. Le SCI n'engage pas le pronostic vital, mais il peut avoir une incidence significative sur la qualité de vie des patients qui en souffrent. Bien qu'il soit impossible d'affirmer catégoriquement que les probiotiques sont ou ne sont pas efficaces dans le traitement du SCI, il semble que certaines espèces ou souches de probiotiques pourraient potentiellement s'avérer efficaces dans le traitement de certains symptômes de la maladie. Il reste encore à déterminer au cas par cas les espèces et les souches qui s'avèrent les plus bénéfiques. Par ailleurs, le mécanisme d'action des probiotiques relève toujours du domaine de la spéculation.

Les évaluations présentées dans le rapport de l'étude S2 (1989), qui s'appuyaient principalement sur l'«évaluation globale» de l'efficacité réalisée par l'investigateur à la fin de l'essai, ont montré que Symbioflor 2, administré sur une période de huit semaines, donnait de meilleurs résultats que le placebo au regard de la plupart des critères d'évaluation. Globalement, les évaluations présentées par le titulaire de l'AMM ont indiqué que la baisse du score des symptômes était plus importante pour les patients du bras Symbioflor 2 que pour ceux du bras placebo.

Dans le rapport de réévaluation de l'étude S2 (2005), les critères ont été redéfinis en combinant des paramètres d'évaluation des symptômes spontanés centrés sur le patient à des critères basés sur l'examen physique réalisé par le médecin. Les critères principaux d'évaluation redéfinis au cours de cette réévaluation ont été évalués au moyen d'une méthodologie statistique appropriée. Par ailleurs, ils étaient stricts quant à l'évaluation de la réussite du traitement, car seuls les patients qui ne présentaient plus le moindre symptôme ont été considérés comme des «répondants». Les analyses ont montré une supériorité statistiquement significative du traitement actif par rapport au placebo pour la

quasi-totalité des critères évalués. Les résultats observés étaient les mêmes pour tous les sous-groupes d'âge et de sexe.

Le CHMP a également noté que les résultats de l'étude observationnelle réalisée sur des enfants de plus de quatre ans atteints du SCI suggéraient une possible efficacité de Symbioflor 2.

Bien que l'étude S2 ait été réalisée avant l'adoption des exigences de la ligne directrice actuelle relative au SCI, intitulée «Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome» [Ligne directrice sur l'évaluation des médicaments pour le traitement du syndrome du côlon irritable» (CPMP/EWP/785/97)] ou avant l'entrée en vigueur du point CHMP précédent, le protocole initial de l'étude S2 ne définissait pas un critère d'évaluation principal et ne prévoyait pas d'analyse statistique. L'évaluation des résultats était descriptive et, par conséquent, ne permettait pas d'établir si les différences d'efficacité entre Symbioflor 2 et le placebo étaient statistiquement différentes et cliniquement significatives. De nombreuses autres lacunes lors de la réalisation de l'étude S2 pourraient avoir été à l'origine de davantage de biais, y compris le fait que l'évaluation s'appuyait entièrement sur la notation hebdomadaire de l'investigateur, plutôt que sur une auto-évaluation réalisée par les patients, lesquels étaient plus proches de l'administration de Symbioflor 2. En l'absence d'une phase de pré-inclusion et de critères d'inclusion spécifiques, il n'était pas également garanti à suffisance que la population de patients souffrait bel et bien du SCI. En outre, le CHMP a estimé que l'adéquation d'un critère d'évaluation global défini par le titulaire de l'AMM aux fins de l'évaluation de l'efficacité de Symbioflor 2 pour le traitement du SCI était discutable en comparaison avec l'évaluation spécifique, moins subjective et davantage quantifiable, des variations des anomalies et des douleurs liées aux selles.

Bien que les résultats de l'étude S2 suggèrent une possible efficacité de Symbioflor 2 pour le traitement du SCI, une grande hétérogénéité, inexpliquée, a été observée entre les différents centres en termes d'efficacité du traitement et de taux de réponse. Alors que plusieurs centres n'ont pas rapporté le moindre répondant, un centre a été déterminant pour les résultats globaux. Si l'on exclut ce centre, on constate que le centre a eu un effet statistiquement significatif et que la pertinence statistique a été perdue aussi bien pour les variables co-primaires que pour le critère de l'évaluation globale réalisée par le médecin. En outre, d'éventuelles irrégularités lors de la réalisation de l'étude ont semé le doute quant à l'intégrité des données: par exemple, pour deux centres, les visites de tous les patients sauf un ont eu lieu conformément au protocole d'étude à intervalles réguliers durant toute la durée de l'étude, l'une des dates prévues coïncidant pourtant avec un jour férié. Cependant, les données sources ne sont plus disponibles.

En 2005, plutôt que de réaliser une nouvelle étude conforme à la «Note for guidance on statistical principles for clinical trials» (Note explicative sur les principes statistiques pour les essais cliniques) (CPMP/ICH/363/96) qui était alors en vigueur, le titulaire de l'AMM a choisi de procéder à une réévaluation post-hoc de l'étude S2, c'est-à-dire en établissant la définition de l'hypothèse principale, le plan d'évaluation correspondant et les méthodes d'analyse statistique en pleine connaissance des résultats. Une nouvelle analyse effectuée en pleine connaissance des résultats présente le risque d'introduire un biais, lequel peut compromettre l'intégrité d'une étude.

Par conséquent, le CHMP a conclu que la possibilité qu'un biais significatif ait compromis la validité des résultats de l'étude ne pouvait être écartée. En outre, le CHMP a noté que les données générées au cours de l'étude S2 n'avaient pas démontré l'efficacité à long terme de Symbioflor 2 au-delà de huit semaines de traitement.

Enfin, la valeur d'une étude observationnelle réalisée auprès d'enfants et d'adolescents pour démontrer l'efficacité du produit chez cette population de patients est limitée. Les données n'ont pas été contrôlées et il n'a par conséquent été tenu compte ni de la contribution de fluctuations spontanées des symptômes du SCI ni d'une réaction à un placebo dans l'évaluation du rapport bénéfice/risque de

Symbioflor 2. Pour prouver l'efficacité de Symbioflor 2 chez cette population de patients, il aurait fallu réaliser une étude prospective, en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo conformément à la ligne directrice CPMP/EWP/785/97 en vigueur au moment de la réalisation de l'étude. Le CHMP a conclu qu'il était impossible de considérer que cette étude justifiait de façon adéquate une indication de Symbioflor 2 pour la tranche d'âge concernée. En l'absence de données pertinentes soumises par le titulaire de l'AMM et au regard des incertitudes relatives à la preuve de l'efficacité démontrée au cours de l'étude S2, le CHMP a conclu que ces résultats ne pouvaient être extrapolés des adultes aux enfants ou aux adolescents. Le résumé des caractéristiques du produit (SmPC) a été modifié afin de refléter le fait que l'efficacité chez l'enfant n'avait pas été établie.

En résumé, en l'absence d'une évaluation statistique valide et compte tenu du risque de biais et de l'absence d'éléments permettant de corroborer la fiabilité et la robustesse des résultats obtenus (les preuves étant basées sur un seul essai pivot), le CHMP n'a pas été en mesure de tirer des conclusions satisfaisantes concernant l'efficacité de Symbioflor 2 dans le traitement du SCI ou d'un sous-type de SCI. À partir de ce constat, et étant donné l'absence de nouvelles données depuis l'autorisation de mise sur le marché initiale, le CHMP a estimé que des modifications devaient être apportées aux informations sur le produit afin d'y inclure les informations collectées au cours de cet examen. En outre, il a demandé au titulaire de l'AMM de réaliser une étude d'efficacité post-AMM, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo qui soit correctement conçue et menée de façon adéquate pour permettre l'analyse de sous-populations pertinentes afin d'évaluer l'efficacité de Symbioflor 2 dans le traitement du SCI en général par rapport à des sous-types de la maladie, tels que le syndrome du côlon irritable-C et le syndrome du côlon irritable-D, au sexe des patients et à la gravité de la maladie. Cette étude devrait également permettre d'examiner la durabilité de l'efficacité afin de confirmer l'efficacité de Symbioflor 2 dans le traitement du SCI.

Dans le cadre du programme de développement clinique, 50 effets indésirables du médicament ont été respectivement rapportés dans le groupe qui s'est vu administrer Symbioflor 2 et 44 dans le groupe placebo de l'étude S2 réalisée sur 79 patients. De manière générale, les effets indésirables étaient bénins, ne concernaient que le tractus gastro-intestinal (douleur abdominale et nausées, par exemple) ou étaient liées à l'apparition d'efflorescences sur la peau. Ce profil de sécurité relativement bénin a été confirmé par les données collectées après la mise sur le marché du médicament.

Aucun effet indésirable n'a été rapporté dans le cadre de l'étude observationnelle réalisée sur des enfants et des adolescents. Le CHMP a estimé qu'on aurait pu s'attendre à ce qu'un nombre significatif d'effets indésirables soit rapporté au cours de cette étude en raison de la maladie sous-jacente, et ce, indépendamment du profil de sécurité de Symbioflor 2. Par conséquent, cette étude ne saurait être considérée comme contribuant à établir un peu plus le profil de sécurité de Symbioflor 2.

Le CHMP a noté que, dans le cadre du programme de développement clinique, aucune donnée relative au traitement au-delà de huit semaines n'était disponible. Après la mise sur le marché du médicament, seuls 18 effets indésirables ont été rapportés à Eudravigilance pour Symbioflor 2, à la fois pour le traitement du SCI et pour le traitement d'autres troubles fonctionnels gastro-intestinaux, et ce, malgré une exposition significative pendant plusieurs décennies de commercialisation et en dépit du système de pharmacovigilance mis en place par le titulaire de l'AMM au début des années 2000. Enfin, le CHMP a noté que le nombre total de cas rapportés était faible et que, selon l'effet Weber, une diminution du nombre d'effets indésirables rapportés est susceptible d'être observée avec le temps. Par conséquent, il est peu probable que les données post-commercialisation fournissent davantage d'informations significatives sur le profil de sécurité de Symbioflor 2 dans le traitement du SCI. Bien que la communication ait pu s'avérer sous-optimale et que des incertitudes perdurent quant à la nature et la fréquence des effets indésirables observés avec Symbioflor 2 et empêchent de déterminer pleinement son profil de sécurité et, notamment, son profil de sécurité à long terme, le CHMP a estimé que, de manière générale, l'analyse des données relatives à la sécurité n'était pas source de préoccupations

particulières. Cependant, il convient de prendre en considération les risques indirects liés à l'administration d'un médicament potentiellement inefficace dans le traitement du SCI au regard de la détérioration continue de la qualité de vie et des conséquences éventuelles sur le comportement adopté pour la recherche d'un emploi et de soins de santé.

Le CHMP a approuvé la proposition du titulaire de l'AMM de modifier les informations sur le produit afin d'y inclure les informations de cet examen et a conclu que, compte tenu de la présence de longue date du médicament sur le marché et du nombre limité d'effets indésirables rapportés, on pouvait s'attendre à ce que le profil de sécurité de Symbioflor 2 soit bénin.

Motifs de l'avis du CHMP

Considérant ce qui suit:

- le CHMP a pris en considération la procédure visée à l'article 31 de la directive 2001/83/CE pour Symbioflor 2 [bactéries *Escherichia coli* (cellules et autolysats)] et noms associés (Symbioflor 2);
- le CHMP a examiné toutes les données disponibles issues d'études cliniques, de la littérature publiée et de l'expérience post-commercialisation, y compris les réponses et les communications soumises par écrit par le titulaire de l'AMM, sur l'efficacité et la sécurité de Symbioflor 2 dans ses indications proposées et a également consulté le groupe d'experts ad hoc sur Symbioflor 2;
- le CHMP a estimé que les «troubles fonctionnels gastro-intestinaux» constituent un ensemble hétérogène de maladies individuelles qui présentent un large éventail de physiopathologies sous-jacentes et de symptômes qui requièrent différentes modalités de traitement. Le CHMP a accueilli la proposition du titulaire de l'AMM de retirer cette indication puisque, en l'absence de données à l'appui du traitement des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, il a été impossible d'établir un rapport bénéfice/risque positif pour Symbioflor 2;
- le CHMP a estimé que, bien que les résultats de l'étude S2 aient semblé suggérer une possible efficacité de Symbioflor 2 dans le traitement du SCI chez des patients adultes, la possibilité qu'un biais significatif ait été introduit et ait compromis la validité des résultats n'a pas pu être écartée. En outre, en l'absence d'évaluations statistiques valides et étant donné le manque d'éléments corroborant la fiabilité et la robustesse des résultats, le CHMP n'a été en mesure ni de tirer des conclusions fiables au regard de l'efficacité de Symbioflor 2 ni de déterminer si Symbioflor 2 est efficace dans le traitement du SCI en général ou dans un de ses sous-types. Le CHMP a cependant conclu à l'absence de tout nouvel élément justifiant une modification du rapport bénéfice/risque établi depuis l'autorisation de mise sur le marché initiale de Symbioflor 2 chez les patients adultes pour le traitement du SCI;
- le CHMP a également noté que les résultats de l'étude observationnelle réalisée sur des enfants de plus de quatre ans atteints du SCI suggéraient une possible efficacité de Symbioflor 2. Les données n'ont cependant pas été contrôlées. La valeur d'une étude observationnelle pour corroborer l'efficacité du produit chez cette population de patients est limitée et, par conséquent, le CHMP a conclu que cette étude ne pouvait être considérée comme soutenant l'efficacité de Symbioflor 2 de manière satisfaisante pour cette tranche d'âge. En l'absence de données pertinentes soumises par le titulaire de l'AMM à l'appui de l'utilisation pédiatrique du médicament et eu égard aux incertitudes concernant le rapport bénéfice/risque dans le cadre de l'étude S2 qui a été réalisée uniquement sur des patients adultes, le CHMP a conclu que l'extrapolation des résultats obtenus auprès d'adultes à des enfants ou à des adolescents n'était pas justifiée. À cet égard, le résumé des caractéristiques du produit (SmPC) est modifié afin de refléter le fait que l'efficacité chez l'enfant n'a pas été établie;

- reconnaissant les limites du profil d'efficacité établi pour Symbioflor 2, le CHMP a demandé au titulaire de l'AMM de réaliser une étude d'efficacité post-AMM, multicentrique, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo qui soit correctement conçue et menée de façon adéquate pour permettre l'analyse de sous-populations pertinentes afin de confirmer l'efficacité de Symbioflor 2 dans le traitement du SCI en général par rapport à des sous-types de la maladie, tels que le syndrome du côlon irritable-C et le syndrome du côlon irritable-D, au sexe des patients et à la gravité de la maladie. Cette étude devrait également permettre d'examiner la durabilité de l'efficacité afin de confirmer l'efficacité de Symbioflor 2 dans le traitement du SCI;
- au vu des données sur la sécurité disponibles obtenues dans le cadre de l'essai clinique et de l'expérience post-commercialisation de Symbioflor 2, le CHMP a conclu que les risques démontrés étaient généralement faibles.

Avis du CHMP

Sur la base de l'examen de toutes les données disponibles dans le cadre de cette procédure au titre de l'article 31, le CHMP conclut qu'aucun nouvel élément n'a été introduit depuis la mise sur le marché de Symbioflor 2 [bactéries *Escherichia coli* (cellules et autolysats)] et noms associés, et que, par conséquent, la conclusion précédente des autorités nationales compétentes concernant un rapport bénéfice/risque positif demeure inchangée. Le CHMP recommande que des modifications soient apportées aux informations sur le produit et, compte tenu des limites des données d'efficacité actuellement disponibles pour Symbioflor 2 dans le traitement du syndrome du côlon irritable (SCI), le CHMP estime qu'une étude d'efficacité post-AMM devrait être réalisée. Le CHMP recommande par conséquent une modification des conditions de l'autorisation de mise sur le marché.