

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Symbioflor 2 (batterja *Escherichia coli* (ċelluli u awtolizati)) u l-ismijiet assoċjati (Symbioflor 2) huwa probijotiku li fih batterja *Escherichia coli* ħajja, li teżisti fil-flora tal-imsaren normali fil-bnedmin. Symbioflor 2 huwa magħmul minn 10 iżolati differenti ta' *Escherichia coli* li huma parzjalment awtolizati u parzjalment preżenti bħala batterja ħajja. Symbioflor 2 huwa disponibbli fl-Unjoni Ewropea (UE) fl-Awstrija (AT), fil-Ġermanja (DE) u fl-Ungerija (HU) bħala medicina mhux bir-riċetta ta' tabib jew li tinxtara mingħajr riċetta ta' tabib (OTC, over-the-counter). Symbioflor 2 ilu mqiegħed fis-suq fil-Ġermanja mill-1954 u fl-Awstrija mill-1975.

Bħalissa Symbioflor 2 qed jintuża għall-indikazzjonijiet:

- Regolazzjoni tas-sistema immunitarja, disturbi gastrointestinali, sindrome tal-musrana irritabbli (DE).
- Disturbi funzjonali tal-apparat gastrointestinali u sindrome tal-musrana irritabbli (Irritabbli għall-kolon) (AT).
- Sabiex jirregola s-sistema immunitarja (regolazzjoni tal-immunità): disturbi funzjonali tas-sistema gastrointestinali (HU).

L-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq fl-Awstrija ngħataw fl-2000 (iġġeddu fit-12 ta' Frar 2014) u fl-Ungerija fl-2003 (HU) rispettivament. Fil-Ġermanja, peress li Symbioflor 2 tqiegħed fis-suq qabel id-dħul fis-seħħ tal-Liġi Ġermaniża dwar il-Medicini fl-1978, Symbioflor 2 kellu jgħaddi mill-proċedura ta' tiġdid skont § 105 tal-Liġi Ġermaniża dwar il-Medicini sabiex jikkonformi tal-awtorizzazzjoni fil-Ġermanja mal-leġiżlazzjoni tal-Unjoni.

Fl-2005, abbażi tal-valutazzjoni tal-evidenza disponibbli dak iż-żmien fl-indikazzjonijiet iddikjarati ("disturbi gastrointestinali funzjonali", "sindrome tal-musrana irritabbli"), l-Awtorità Nazzjonali Kompetenti Ġermaniża rrifjutat l-applikazzjoni għar-raġuni li ma kienx għe stabbilit b'mod adegwat benefiċċju u riskju pożittiv. Wara r-rifjut tal-applikazzjoni, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq (MAH, Marketing Authorisation Holder) talab li jingħata Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq Nazzjonali Ġermaniż abbażi li kienet diġà ngħatat awtorizzazzjoni f'pajjiż ieħor tal-Unjoni Ewropea (l-Awstrija).

Fit-30 ta' Marzu 2016, il-Ġermanja tat bidu għal riferiment skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, u talbet lis-CHMP jivvaluta l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Symbioflor 2 fl-indikazzjonijiet iddikjarati ("disturbi gastrointestinali funzjonali", "sindrome tal-musrana irritabbli") u biex tinħareġ opinjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, jiġu sospizi jew jiġu revokati.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mis-CHMP

Fil-kuntest ta' din il-proċedura ta' riferiment ġew ippreżentati żewġ rapporti biex jappoġġjaw l-indikazzjoni ddikjarata fil-kura ta' sindrome tal-musrana irritabbli (IBS, irritable bowel syndrome):

- Analizi mill-ġdid fl-2005 ta' studju li sar fl-1988 "L-effikaċja u t-tollerabbiltà ta' Symbioflor 2: Prova randomizzata, multiċentrika, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo f'298 pazjent b'sindrome tal-musrana irritabbli kkurati kontinwament għal 8 ġimgat b'Symbioflor 2 (fażi klinika IV). Rapport ta' Studju Kliniku Integrat Supplimentari Finali PAZ 9527-5-S2", tal-istudju li sar fl-1988 fil-Ġermanja bl-isem ta' "Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro Gastroenterol, 1993" (Studju S2)", u
- Studju ta' bla intervent ta' osservazzjoni f'203 itfal u adoloxxenti li sar bejn l-2007 u l-2008 fil-Ġermanja "L-effikaċja u t-tollerabbiltà ta' Symbioflor 2 fi tfal b'Sindrome tal-Musrana Irritabbli".

Ma ġie ppreżentat l-ebda studju biex jappoġġja l-indikazzjoni fil-kura ta' disturbi gastrointestinali funzjonali.

Barra minn hekk, fit-13 ta' Jannar 2017, tlaqqa' grupp ta' esperti ad-hoc fejn is-CHMP talab feedback mill-esperti fil-kura ta' IBS dwar mistoqsijiet speċifiċi rigward ir-rwol terapewtiku ta' Symbioflor 2.

Indikazzjoni fil-kura ta' disturbi gastrointestinali funzjonali

"Disturbi gastrointestinali funzjonali" tiddefinixxi grupp eteroġeneu ta' mard individwali, li jvarja minn disturbi esofogali, gastriki, intestinali, biljari, pankreatiċi funzjonali sa disturbi anorettali funzjonali, b'firxa wiesgħa ta' patofizjoloġiji sottostanti u entitajiet sintomatiċi differenti li jeħtieġu modalitajiet ta' kura differenti. Minbarra data dwar IBS, ma hemm disponibbli l-ebda studju kliniku kkontrollat jew mhux ikkontrollat jew data minn letteratura sabiex jiġu vvalutati l-effikaċja u s-sigurtà ta' Symbioflor 2 fil-kura ta' dan il-mard. Minħabba l-eteroġenità tal-marda u n-nuqqas ta' data, is-CHMP talab lill-MAH biex jippreżenta evidenza biex tappoġġja din l-indikazzjoni. L-MAH ma pprovdiet tali data u ddeċieda li jirtira din l-indikazzjoni. Is-CHMP irrikonossa t-tneħħija tal-indikazzjoni "disturbi gastrointestinali funzjonali" matul din il-proċedura.

Indikazzjoni fil-kura ta' sindrome tal-musrana irritabbli

IBS hija marda prevalenti ħafna u kundizzjoni kronika li teħtieġ li tiġi ġġestita fuq bażi fit-tul. Mhijiex ta' theddida għall-ħajja iżda tħalli impatt sinifikanti fuq il-kwalità tal-ħajja tal-pazjenti. Filwaqt li ma jistax jiġi ddikjarat b'mod ġenerali li l-probijotiċi huma effikaċi jew mhux effikaċi fil-kura ta' IBS, jidher li speċi jew razzi ta' probijotiċi speċifiċi jistgħu potenzjalment ikunu effikaċi għal sintomi speċifiċi tal-marda. Liema speċi u razzi huma l-aktar ta' benefiċċju jeħtieġ li jiġi determinat individwalment każ b'każ, u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-probijotiċi għadu spekulattiv.

Il-valutazzjonijiet ippreżentati fir-Rapport ta' Studju tal-Istudju S2 (1989), abbażi ta' punt ta' tmiem ta' "valutazzjoni globali" tal-effikaċja mill-investigatur fit-tmiem tal-prova, urew li Symbioflor 2 mogħti fuq perjodu ta' 8 ġimgħat kellu riżultati aħjar mill-plaċebo f'ħafna mill-punti ta' tmiem ivvalutati. B'mod globali, il-valutazzjonijiet ippreżentati mill-MAH indikaw li t-tnaqqis fil-punteġġ tas-sintomi kien aktar importanti fil-fergħa ta' Symbioflor 2 milli tal-plaċebo.

Fir-rapport ta' valutazzjoni mill-ġdid tal-Istudju S2 (2005), il-punti ta' tmiem ġew definiti mill-ġdid, waqt li kkombinaw parametri ta' valutazzjoni ffukata fuq il-pazjent ta' sintomi spontanji b'punti ta' tmiem ibbażati fuq eżami fiżiku mit-tabib. Il-punti ta' tmiem primarji li kienu għadhom kif ġew definiti f'din il-valutazzjoni mill-ġdid ġew ivvalutati b'metodoloġija statistika adegwata u kienu stretti fir-rigward tas-suċċess tal-kura, minħaba li l-pazjenti li kienu kompletament ħielsa mis-sintomi biss ingħaddu b'ħala "dawki li rrispondew". L-analizzjiet urew superjorità statistika sinifikanti tal-kura attiva fuq il-plaċebo fi kważi l-punti ta' tmiem ivvalutati kollha. Is-sejbiet kienu konsistenti fis-sottogruppi tal-età u tas-sess.

Is-CHMP innota wkoll li r-riżultati tal-istudju ta' osservazzjoni fi tfa' ikbar minn 4 snin b'IBS issuggerew effikaċja possibbli ta' Symbioflor 2.

Għalkemm l-Istudju S2 sar qabel ir-reqwiżiti tal-linja gwida tal-IBS attwali "Linja gwida dwar il-valutazzjoni ta' prodotti mediċinali għall-kura ta' sindrome tal-musrana irritabbli" (CPMP/EWP/785/97) jew il-punt tas-CHMP preċedenti biex jikkunsidra dwar IBS daħlu fis-seħħ, il-protokoll oriġinali tal-Istudju S2 la ddefinixxa punt ta' tmiem primarju u lanqas ma ppjana analiżi statistika. Il-valutazzjoni tar-riżultati kienet deskrittiva u għalhekk ma ppermettietx li jiġi stabbilit jekk id-differenzi fl-effikaċja bejn Symbioflor 2 u l-plaċebo kinix statistikament differenti u klinikament sinifikanti. Jista' jkun li ġie introdott preġudizzju addizzjonali minn diversi nuqqasijiet oħra li wieħed iltaqa' magħhom fit-twettiq tal-Istudju S2, inkluż il-fatt li l-punt ta' tmiem kien ibbażat biss fuq il-klassifikazzjoni mill-investigatur fuq bażi ta' kull ġimgħa aktar milli vvalutat mill-pazjent innifsu qrib l-għoti ta' Symbioflor 2. Fin-nuqqas

ta' fażi preklinika u kriterji ta' inkluzjoni speċifiċi, kien hemm ukoll assigurazzjoni insuffiċjenti li l-popolazzjoni tal-pazjenti sofriet minn IBS. Barra minn hekk, is-CHMP kien tal-fehma li l-adeqwatezza tal-kriterju ta' valutazzjoni globali definit mill-MAH għall-valutazzjoni tal-effikaċja ta' Symbioflor 2 fil-kura tal-IBS kienet dubjuża meta mqabbla mal-valutazzjoni speċifika, imkejla aħjar u inqas suġġettiva tal-bidliet fl-anormalitajiet relatati mal-ippurġar u l-uġiġħ.

Għalkemm ir-riżultati tal-Istudju S2 jindikaw effikaċja possibbli ta' Symbioflor 2 fil-kura tal-IBS, għet osservata eteroġenità kbira mhux ġustifikata fost iċ-ċentri f'termini ta' effett tal-kura u rata ta' rispons. Waqt li diversi ċentri ma rrapportaw xi "hadd li rrisponda", ir-riżultati globali ġew xprunati minn ċentru wieħed. Meta jiġi eskluż dan iċ-ċentru, deher effett taċ-ċentru statistikament sinifikanti u s-sinifikanza statistika ntilfet kemm għall-varjabbli koprimarji, kif ukoll għall-valutazzjoni globali tal-punt ta' tmiem tat-tabib. Barra minn hekk, irregolaritajiet possibbli fit-twettiq tal-istudju jifgħu dubji fuq l-integrità tad-data: pereżempju, għal żewġ ċentri ta' rmonkar, il-visti għall-pazjenti kollha kienet wieħed seħħew f'konformità mal-protokoll tal-istudju fl-intervall eżatt għad-durata shiħa tal-istudju, waħda mid-dati kienet festa pubblika. Madankollu, id-data tas-sors m'għadhiex disponibbli.

Fl-2005, minflok għamel studju ġdid f'konformità man-"Nota għal gwida dwar prinċipji statistiċi għal provi kliniċi" (CPMP/ICH/363/96) li dak iż-żmien kienet fis-seħħ, l-MAH iddeċieda li jwettaq valutazzjoni mill-ġdid post-hoc tal-Istudju S2, jiġifieri, li jstabbilixxi d-definizzjoni tal-ipoteżi primarja, il-pjan ta' valutazzjoni korrispondenti u l-metodi ta' analiżi statistika f'għarfien shiħ tar-riżultati. Analizi mill-ġdid b'hal din f'għarfien shiħ tar-riżultati għandha r-riskju li tintroduċi preġudizzju li jista' jikkomprometti l-integrità ta' studju.

Għalhekk, is-CHMP ikkonkluda li ma setgħetx tiġi evitata l-possibbiltà li preġudizzju sinifikanti kien ikkomprometta l-validità tar-riżultati ta' dan l-istudju. Barra minn hekk, is-CHMP innota li data ġġenerata fl-istudju S2 ma stabbilixxi l-effikaċja fit-tul ta' Symbioflor 2 wara 8 ġimgħat ta' kura.

Finalment, il-valur ta' studju ta' osservazzjoni fi tfal u adoloxxenti biex jissostanzja l-effikaċja tal-prodott f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti huwa limitat. Id-data ma kinitx ikkontrollata u għalhekk ma kopritx il-kontribut ta' flutwazzjonijiet spontani ta' sintomi tal-IBS jew għal rispons tal-placebo f'valutazzjoni tal-benefiċċju u r-riskju ta' Symbioflor 2. Prova tal-effikaċja ta' Symbioflor 2 f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti tkun teħtieġ prova prospettiva, double-blinded, randomizzata u kkontrollata bil-placebo skont il-linja gwida CPMP/EWP/785/97 li kienet fis-seħħ fiż-żmien meta sar l-istudju. Is-CHMP ikkonkluda li dan l-istudju ma jistax jifqies b'hal wieħed li jappoġġja b'mod adegwat indikazzjoni għal Symbioflor 2 f'dan il-grupp ta' età. Fin-nuqqas ta' data rilevanti ppreżentata mill-MAH u fid-dawl tal-inċertezzi dwar il-prova tal-effikaċja fl-istudju S2, is-CHMP ikkonkluda li dawn ir-riżultati ma jistgħux jiġu estrapolati mill-adulti għat-tfal jew għall-adoloxxenti. L-SmPC ġie emendat biex jirrifletti li l-effikaċja fit-tfal ma ġietx stabbilita.

Fil-qosor, fin-nuqqas ta' valutazzjoni statistika valida u minhabba r-riskju ta' preġudizzju u l-insuffiċjenza tal-elementi li jikkontribwixxu għall-appoġġ tar-robustezza u l-qawwa tar-riżultati (l-evidenza bbażata fuq prova pivotali waħda), is-CHMP ma setax jagħmel konkluzjoni b'fiduċja fir-rigward tal-effikaċja ta' Symbioflor 2 fl-IBS jew f'sottotip tal-IBS. Abbażi ta' dan u meta jiġi kkunsidrat in-nuqqas ta' data ġdida mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, is-CHMP ikkunsidra li huma meħtieġa bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott sabiex tiġi inkluda l-informazzjoni ta' dan ir-rieżami. Barra minn hekk, is-CHMP talab li l-MAH iwettaq studju dwar l-effikaċja mfassal tajjeb u b'mod adegwat ibbażat fuq diversi ċentri, double-blind, randomizzata, ikkontrollata bil-placebo ta' wara l-approvazzjoni li jippermetti lill-analiżijiet tas-sottopopolazzjoni rilevanti biex jivvalutaw l-effikaċja ta' Symbioflor 2 fil-kura tal-IBS b'mod ġenerali kontra sottotipi tal-marda b'hal IBS C u IBS D, sess, severità tal-marda u jindirizzaw is-sostenibbiltà tal-effikaċja biex jikkonfermaw l-effikaċja ta' Symbioflor 2 fl-IBS.

Fil-programm ta' żvilupp kliniku, hemm 50 reazzjoni avversa għal mediċini rispettivament irrappurtati fil-grupp ta' Symbioflor 2, u 44 fil-grupp tal-placebo għall-Istudju S2 f'79 pazjent. L-avvenimenti avversari kienu ġeneralment beninni fin-natura tagħhom, u hafna drabi ristretti għall-apparat gastrointestinali (bħal uġiġħ addominali u nawżja) jew relatati mal-okkorrenza tat-twarid tal-ġilda. Il-profil tas-sigurtà relattivament beninn ġie kkonfermat minn data ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment avvers fl-istudju ta' osservazzjoni li sar fit-tfal u fl-adoloxxenti. Is-CHMP kien tal-fehma li kien mistenni li jiġi rrappurtat numru kbir ta' avvenimenti avversari f'dan l-istudju minħabba l-marda sottostanti irrispettivament mill-profil tas-sigurtà ta' Symbioflor 2. Għalhekk, dan l-istudju ma jistax jiġi kkunsidrat li jikkontribwixxi biex jiġi stabbilit aktar il-profil tas-sigurtà ta' Symbioflor 2.

Is-CHMP innota li fil-programm ta' żvilupp kliniku ma kien hemm l-ebda data disponibbli għal kura wara 8 ġimgħat. Minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ġew irrappurtati biss 18-il reazzjoni avversa lill-Eudravigilance għal Symbioflor 2, li jkopru kemm il-kura tal-IBS kif ukoll disturbi gastrointestinali funzjonali oħra minkejja esponiment sinifikanti mifrux fuq diversi deċennji ta' tqegħid fis-suq u s-sistema ta' farmakovigilanza mdaħħla fis-seħħ mill-MAH sa mill-bidu tal-2000. Finalment, is-CHMP innota li n-numru totali ta' rapporti kien baxx, u skont l-effett ta' Weber, huwa probabbli li maż-żmien ikun hemm tnaqqis fir-rappurtar ta' avvenimenti avversari. Għalhekk mhuwiex probabbli li d-data ta' wara t-tqegħid fis-suq se tipprovi aktar informazzjoni sinifikanti dwar il-profil tas-sigurtà ta' Symbioflor 2 fil-kura tal-IBS. B'mod ġenerali, is-CHMP kien tal-fehma li, għalkemm ir-rappurtar seta' kien sottoideali u għad hemm incertezzi fir-rigward tan-natura u l-frekwenza tal-avvenimenti avversari li jsejtnu b'Symbioflor 2 skabixx jiġi kkaratterizzat b'mod shiħ il-profil tas-sigurtà tiegħu u notevolament il-profil tas-sigurtà tiegħu fit-tul, l-analiżi tad-data ta' sigurtà ma qajmitx tħassib partikulari. Madankollu, jeħtieġ li jiġu kkunsidrati riskji indiretti assoċjati mat-teħid ta' medikazzjoni potenzjalment ineffikaċi għall-IBS fir-rigward tal-indeboiment kontinwu tal-kwalità tal-ħajja u konsegwenzi potenzjali fir-rigward tax-xogħol- u mġiba relatata li tkun teħtieġ kura tas-saħħa.

Is-CHMP qabel mal-proposta tal-MAH biex jemenda l-informazzjoni dwar il-prodott biex tinkludi l-informazzjoni ta' dan ir-rieżami u kkonkluda li, meta tiġi kkunsidrata l-preżenza twila tiegħu fis-suq b'rappurtar limitat tar-reazzjonijiet avversari għal mediċina, il-profil tas-sigurtà ta' Symbioflor 2 ġeneralment huwa mistenni li jkun beninn.

Raġunijiet għal opinjoni tas-CHMP

Billi,

- Is-CHMP ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal Symbioflor 2 (batterja *Escherichia coli* (ċelluli u awtolizati) u l-ismijiet assoċjati (Symbioflor 2);
- Is-CHMP irrieżamina d-data kollha disponibbli minn studji kliniċi, letteratura ppubblikata, esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, inkluż risponsi u komunikazzjonijiet ippreżentati mill-MAH bil-miktub, dwar l-effikaċja u s-sigurtà ta' Symbioflor 2 fl-indikazzjonijiet proposti tagħhom u fittex ukoll fehmiet tal-grupp ta' esperti ad hoc dwar Symbioflor 2;
- Is-CHMP ikkunsidra li "disturbi gastrointestinali funzjonali" huwa grupp eteroġeneu ta' mard individwali b'firxa wiesgħa ta' patofizjoloġiji sottostanti u entitajiet sintomatiċi differenti li jeħtieġu modalitajiet ta' kura differenti. Is-CHMP irrikonoxxa li l-proposta tal-MAH li jneħhi din l-indikazzjoni peress li, fin-nuqqas ta' xi data li tappoġġa l-kura ta' disturbi gastrointestinali funzjonali, ma setax jiġi stabbilit bilanċ bejn il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju pożittiv ta' Symbioflor 2;
- Is-CHMP kien tal-fehma li, għalkemm ir-riżultati tal-Istudju S2 dehru li ssuġġerew effikaċja possibbli ta' Symbioflor 2 fl-IBS f'pazjenti adulti, ma setgħetx tiġi evitata l-possibbiltà li ġie

introdott preġudizzju sinifikanti li kkomprometta l-validità tar-riżultati. Barra minn hekk, fin-nuqqas ta' valutazzjonijiet statistiċi validi u minhabba l-insuffiċjenza tal-elementi li jikkontribwixxu għall-appoġġ tar-robustezza u l-qawwa tar-riżultati, is-CHMP, la seta' jagħmel konklużjonijiet affidabbli fir-rigward tal-effikaċja ta' Symbioflor 2, u lanqas ma seta' jistabilixxi jekk Symbioflor 2 huwiex effikaċi fl-IBS iġenerali jew kwalunkwe sottotip tal-IBS. Madankollu, is-CHMP ikkonkluda li ma kien hemm l-ebda element ġdid sabiex jimmotiva bidla fil-bilanċ bejn il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju stabbilit sa mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali għal Symbioflor 2 f'pazjenti adulti għall-kura tal-IBS;

- Is-CHMP innota wkoll li r-riżultati tal-istudju ta' osservazzjoni fi tfal ikbar minn 4 snin b'IBS issuġġerew effikaċja possibbli ta' Symbioflor 2. Madankollu, id-data ma kinitx ikkontrollata. Il-valur ta' studju ta' osservazzjoni biex jissostanzja l-effikaċja tal-prodott f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti huwa limitat u għalhekk is-CHMP ikkonkluda li dan l-istudju ma setax jittqies bħala wieħed li jappoġġja b'mod adegwat l-effikaċja ta' Symbioflor 2 f'dan il-grupp ta' età. Fin-nuqqas ta' data rilevanti pprezentata mill-MAH biex tappoġġja l-użu pedjatriku u fid-dawl tal-inċertezzi dwar il-benefiċċju u r-riskju fi Studju S2 li sar f'pazjenti adulti biss, is-CHMP ikkonkluda li l-estrapolazzjoni tar-riżultati mill-adulti għat-tfal jew għall-adoloxxenti ma kinitx ġustifikata. F'dan ir-rigward, l-SmPC huwa emendat biex jirrifletti li l-effikaċja fit-tfal ma gietx stabbilita;
- Filwaqt li jiġu rikonoxxuti l-limitazzjonijiet tal-profil tal-effikaċja stabbilit ta' Symbioflor 2, is-CHMP talab lill-MAH biex iwettaq studju dwar l-effikaċja mfassal tajjeb u b'mod adegwat ibbażat fuq diversi ċentri, double-blind, randomizzat, ikkontrollat bil-plaċebo ta' wara l-approvazzjoni li jippermmetti lill-analiżijiet tas-sottopopolazzjoni rilevanti biex jikkonfermaw l-effikaċja ta' Symbioflor 2 fil-kura tal-IBS iġenerali kontra sottotipi tal-marda bħal IBS C u IBS D, sess, severità tal-marda u jindirizzaw is-sostenibbiltà tal-effikaċja biex jikkonfermaw l-effikaċja ta' Symbioflor 2 fl-IBS.
- Meta tiġi kkunsidrata data ta' sigurtà disponibbli mill-prova klinika u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'Symbioflor 2, is-CHMP wasal għall-konklużjoni li r-riskji murija huma globalment baxxi.

Opinjoni tas-CHMP

Abbażi tar-rieżami tad-data kollha disponibbli fil-qafas ta' din il-proċedura tal-Artikolu 31, is-CHMP jikkonkludi li ma hemm l-ebda element ġdid sa mill-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Symbioflor 2 (batterja *Escherichia coli* (ċelluli u awtolizati) u l-ismijiet assoċjati, u għalhekk il-konklużjoni preċedenti tal-awtoritajiet nazzjonali kompetenti dwar bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju pożittiv jibqa' mhux mibdul. Is-CHMP jirrakkomanda emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u fid-dawl tal-limitazzjonijiet tad-data tal-effikaċja disponibbli bħalissa għal Symbioflor 2 fil-kura ta' sindrome tal-musrana irritabbli (IBS), is-CHMP huwa tal-fehma li għandu jsir studju dwar l-effikaċja ta' wara l-awtorizzazzjoni. Għaldaqstant, is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.