

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bacteriën (cellen en autolysaat)) en verwante namen (Symbioflor 2) is een probioticum dat levende *Escherichia coli*-bacteriën bevat, die voorkomen in normale darmflora bij mensen. Symbioflor 2 bestaat uit tien verschillende isolaten van *Escherichia coli* die voor een deel geautolyseerd zijn en voor een deel als levende bacteriën worden gepresenteerd. Symbioflor 2 is in de Europese Unie (EU) in Duitsland (DE), Hongarije (HU) en Oostenrijk (AT) verkrijgbaar als niet-receptplichtig (OTC) geneesmiddel. Symbioflor 2 is in Duitsland sinds 1954 en in Oostenrijk sinds 1975 in de handel.

Symbioflor 2 wordt momenteel gebruikt voor de indicaties:

- regulering van het immuunsysteem, maag-darmstelselaandoeningen, prikkelbaredarmsyndroom (DE);
- functionele stoornissen van het maag-darmkanaal en prikkelbaredarmsyndroom (AT);
- regulering van het immuunsysteem: functionele stoornissen van het maag-darmstelsel (HU).

De vergunning voor het in de handel brengen werd in Oostenrijk verleend in 2000 (verlengd op 12 februari 2014) en in Hongarije (HU) in 2003. Aangezien Symbioflor 2 in de handel werd gebracht vóór de inwerkingtreding van de Duitse geneesmiddelenwet in 1978, moest Symbioflor 2 in Duitsland de verlengingsprocedure krachtens paragraaf 105 van de Duitse geneesmiddelenwet ondergaan om de vergunning in Duitsland in overeenstemming te brengen met de wetgeving van de Unie.

In 2005 werd de aanvraag, op basis van een beoordeling van het op dat moment beschikbare bewijs voor de geclaimde indicaties ("functionele maag-darmstelselaandoeningen", "prikkelbaredarmsyndroom"), afgewezen door de Duitse nationale bevoegde instantie omdat niet in voldoende mate een positieve baten-ricisoverhouding was vastgesteld. Na de afwijzing van de aanvraag verzocht de houder van de vergunning voor het in de handel brengen om toekenning van een Duitse nationale handelsvergunning op basis van het feit dat in een andere lidstaat van de Europese Unie (Oostenrijk) reeds een vergunning was verleend.

Duitsland zette daarom op 30 maart 2016 een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en vroeg het CHMP de baten-ricisoverhouding van Symbioflor 2 te beoordelen voor de geclaimde indicaties ("functionele maag-darmstelselaandoeningen", "prikkelbaredarmsyndroom") en een advies uit te brengen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het CHMP

In het kader van deze verwijzingsprocedure werden twee rapporten ter ondersteuning van de geclaimde indicatie voor de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom (IBS) ingediend:

- "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", een heranalyse in 2005 van het in 1988 in Duitsland uitgevoerde onderzoek getiteld "Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. *Jatros Gastroenterol*, 1993" (onderzoek S2), en
- "Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome", een tussen 2007 en 2008 in Duitsland uitgevoerd observationeel niet-interventioneel onderzoek bij 203 kinderen en adolescenten.

Er werd geen onderzoek ingediend ter ondersteuning van de indicatie voor de behandeling van functionele maag-darmstelselaandoeningen.

Daarnaast vond op 13 januari 2017 een bijeenkomst plaats van een ad-hocgroep van deskundigen, waar het CHMP deskundigen op het gebied van de behandeling van IBS om feedback vroeg in verband met specifieke vragen over de therapeutische rol van Symbioflor 2.

Indicatie voor de behandeling van functionele maag-darmstelselaandoeningen

“Functionele maag-darmstelselaandoeningen” duidt op een heterogene groep afzonderlijke ziekten, variërend van functionele oesofageale, gastrische, intestinale, biliaire, pancreatische aandoeningen tot functionele anorectale aandoeningen, met een breed scala aan verschillende onderliggende pathofysiologieën en symptomatische entiteiten die vragen om verschillende behandelingsmogelijkheden. Afgezien van gegevens over IBS, zijn er geen gegevens over gecontroleerde of niet-gecontroleerd klinische onderzoeken of literatuur beschikbaar om de werkzaamheid en veiligheid van Symbioflor 2 bij de behandeling van deze ziekten te beoordelen. Gezien de heterogeniteit van de ziekte en het ontbreken van gegevens, vroeg het CHMP de vergunninghouder bewijs ter ondersteuning van deze indicatie over te leggen. De vergunninghouder heeft dergelijke gegevens niet overgelegd en besloot deze indicatie in te trekken. Het CHMP erkende het schrappen van de indicatie “functionele maag-darmstelselaandoeningen” tijdens deze procedure.

Indicatie voor de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom

IBS is een zeer veel voorkomende ziekte en een chronische aandoening die langdurig moet worden behandeld. De ziekte is niet levensbedreigend maar kan de kwaliteit van leven van patiënten significant beïnvloeden. Hoewel in het algemeen niet kan worden gesteld dat probiotica wel of niet werkzaam zijn bij de behandeling van IBS, blijkt dat specifieke probiotische soorten of stammen mogelijk werkzaam zijn voor specifieke symptomen van de ziekte. Welke soorten en stammen het gunstigste effect hebben, moet per geval worden vastgesteld, en het werkingsmechanisme van probiotica blijft speculatief.

De beoordelingen die op basis van een primair eindpunt van de “algemene beoordeling” van de werkzaamheid aan het einde van het onderzoek door de onderzoeker werden gepresenteerd in het onderzoeksrapport van onderzoek S2 (1989), wezen uit dat Symbioflor 2 toegediend over een periode van acht weken bij de meeste beoordeelde eindpunten tot betere uitkomsten leidde dan placebo. Over het geheel genomen wezen de door de vergunninghouder gepresenteerde beoordelingen erop dat de verbetering van de symptoomscore groter was in de Symbioflor 2-arm dan in de placebo-arm.

In het herbeoordelingsrapport van onderzoek S2 (2005) werden de eindpunten opnieuw gedefinieerd en werden parameters van een patiëntgerichte beoordeling van spontane symptomen gecombineerd met eindpunten op basis van lichamelijk onderzoek door de arts. De opnieuw gedefinieerde eindpunten bij deze herbeoordeling werden beoordeeld met een geschikte statistische methodologie en waren heel strikt met betrekking tot behandelingssucces, omdat alleen patiënten die volledig vrij van symptomen waren als “responders” werden beschouwd. Uit de analyses bleek een statistisch significante superioriteit van actieve behandeling ten opzichte van placebo in bijna alle beoordeelde eindpunten. De bevindingen waren consistent in alle subgroepen naar leeftijd en geslacht.

Het CHMP merkte ook op dat resultaten van het observationele onderzoek bij kinderen ouder dan vier jaar met IBS wezen op een mogelijke werkzaamheid van Symbioflor 2.

Hoewel onderzoek S2 werd uitgevoerd vóór de inwerkingtreding van het huidige IBS-richtsnoer “Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome” (CPMP/EWP/785/97) of het eerdere aandachtspunt van het CHMP met betrekking tot IBS, werd in het oorspronkelijke protocol van onderzoek S2 geen primair eindpunt gedefinieerd of een statistische

analyse gepland. De beoordeling van de resultaten was beschrijvend en daarom was het niet mogelijk vast te stellen of de verschillen in werkzaamheid tussen Symbioflor 2 en placebo statistisch verschillend en klinisch betekenisvol waren. Er kan ook vertekening zijn ontstaan als gevolg van diverse andere geconstateerde tekortkomingen bij de uitvoering van onderzoek S2, waaronder het feit dat het eindpunt uitsluitend gebaseerd was op de wekelijkse beoordeling door de onderzoeker in plaats van een beoordeling door de patiënt zelf dicht bij de toediening van Symbioflor 2. Vanwege het ontbreken van een aanloopfase en specifieke inclusiecriteria was er ook onvoldoende garantie dat de patiëntenpopulatie leed aan IBS. Bovendien achtte het CHMP het twijfelachtig of een globaal beoordelingscriterium zoals de vergunninghouder dat definieerde voor de beoordeling van de werkzaamheid van Symbioflor 2 bij de behandeling van IBS, toereikend was ten opzichte van de specifieke, beter meetbare en minder subjectieve beoordeling van afwijkingen en pijn in verband met een gewijzigde stoelgang.

Hoewel de resultaten van onderzoek S2 wijzen op een mogelijke werkzaamheid van Symbioflor 2 bij de behandeling van IBS, werd bij centra in termen van behandelingspercentage en responspercentage een grote onverklaarde heterogeniteit waargenomen. Verschillende centra meldden geen responder en de totale resultaten waren gebaseerd op de uitkomsten van één centrum. Wanneer dit centrum buiten beschouwing werd gelaten, werd een statistisch significant centrumeffect waargenomen en ging de statistische significantie voor beide co-primaire variabelen alsook voor het eindpunt van de algemene beoordeling van de arts verloren. Bovendien kan de integriteit van de gegevens door mogelijke onregelmatigheden bij de uitvoering van het onderzoek in twijfel worden getrokken: voor twee centra, bijvoorbeeld, vielen de bezoeken voor alle patiënten op één na gedurende het hele onderzoek overeenkomstig het onderzoeksprotocol precies op het interval, waarbij één van de data op een officiële feestdag viel. De brongegevens zijn echter niet meer beschikbaar.

In 2005 besloot de vergunninghouder om in plaats van een nieuw onderzoek in overeenstemming met de "Note for guidance on statistical principles for clinical trials" (CPMP/ICH/363/96) die toen van kracht was, een post-hocbeoordeling van onderzoek S2 uit te voeren, dat wil zeggen om met volledige kennis van de resultaten de definitie van de primaire hypothese, het bijbehorende beoordelingsplan en de statistische analysemethoden vast te stellen. Een dergelijke herbeoordeling met volledige kennis van de resultaten brengt het risico mee dat er vertekening optreedt die ten koste kan gaan van de integriteit van het onderzoek.

Het CHMP concludeerde derhalve dat de mogelijkheid dat een significante vertekening de validiteit van de resultaten van dit onderzoek ongunstig had beïnvloed, niet kon worden uitgesloten. Daarnaast merkte het CHMP op dat op basis van de in onderzoek S2 gegenereerde gegevens de werkzaamheid van Symbioflor 2 op lange termijn na acht weken behandeling niet was vastgesteld.

Tot slot is de waarde van een observationeel onderzoek bij kinderen en adolescenten ter onderbouwing van de werkzaamheid van het product in deze patiëntenpopulatie beperkt. De gegevens werden niet gecontroleerd en verklaarden dus niet welke rol spontane fluctuaties van IBS-symptomen of een reactie op een placebo speelden bij de beoordeling van de baten en de risico's van Symbioflor 2. Om de werkzaamheid van Symbioflor 2 in deze patiëntenpopulatie te bewijzen, zou een prospectief, dubbelblind, gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek volgens richtsnoer CPMP/EWP/785/97, zoals van kracht op het moment dat het onderzoek werd uitgevoerd, nodig zijn geweest. Het CHMP concludeerde dat dit onderzoek niet als voldoende ondersteuning van een indicatie voor Symbioflor 2 in deze leeftijdsgroep kan worden beschouwd. Gezien het feit dat de vergunninghouder heeft nagelaten relevante gegevens over te leggen en gezien de onzekerheden over bewijs van werkzaamheid in onderzoek S2, concludeerde het CHMP dat deze resultaten niet kunnen worden geëxtrapoleerd van volwassenen naar kinderen of naar adolescenten. In de samenvatting van de productkenmerken werd opgenomen dat de werkzaamheid bij kinderen niet is vastgesteld.

Samenvattend kon het CHMP, vanwege het ontbreken van een valide statistische beoordeling en gezien het risico op vertekening en de schaarste aan elementen die bijdragen aan de robuustheid en de sterkte van de resultaten (aangezien het bewijs was gebaseerd op één enkel hoofdonderzoek), geen stellige conclusie trekken over de werkzaamheid van Symbioflor 2 bij IBS of een subtype van IBS. Op basis hiervan en gezien het ontbreken van nieuwe gegevens sinds de oorspronkelijke handelsvergunning was het CHMP van oordeel dat informatie over deze beoordeling in de productinformatie moet worden opgenomen. Verder verzocht het CHMP de vergunninghouder een goed opgezet en gedegen multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd werkzaamheidsonderzoek na toelating uit te voeren met relevante analyses van subpopulaties om de werkzaamheid van Symbioflor 2 bij de behandeling van IBS in het algemeen te beoordelen ten opzichte van subtypes van de ziekte zoals IBS C en IBS D, geslacht en ernst van de ziekte, en om te kijken naar het duurzame effect ter bevestiging van de werkzaamheid van Symbioflor 2 bij IBS.

In het klinische ontwikkelingsprogramma werden voor onderzoek S2 bij 79 patiënten respectievelijk 50 bijwerkingen gemeld in de Symbioflor 2-groep en 44 in de placebogroep. De bijwerkingen waren in het algemeen goedaardig en bleven grotendeels beperkt tot het maag-darmkanaal (zoals buikpijn en misselijkheid) of stonden in verband met de incidentie van huidefflorescenties. Dit betrekkelijk goedaardige veiligheidsprofiel werd bevestigd door gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen.

In het observationele onderzoek dat werd uitgevoerd bij kinderen en adolescenten, werden geen bijwerkingen gemeld. Het CHMP was van mening dat ongeacht het veiligheidsprofiel van Symbioflor 2 te verwachten was dat in dit onderzoek een significant aantal bijwerkingen zou worden gemeld vanwege de onderliggende ziekte. Dit onderzoek kan derhalve niet worden geacht een rol te spelen bij de verdere vaststelling van het veiligheidsprofiel van Symbioflor 2.

Het CHMP merkte op dat in het klinische ontwikkelingsprogramma geen gegevens beschikbaar waren voor de behandeling na acht weken. Naar aanleiding van ervaring na het in de handel brengen werden bij Eudravigilance voor Symbioflor 2 bij de behandeling van IBS en andere functionele maag-darmstelselaandoeningen slechts 18 bijwerkingen gemeld ondanks significante blootstelling over tientallen jaren sinds het in de handel brengen en het geneesmiddelenbewakingssysteem dat de vergunninghouder begin 2000 heeft ingevoerd. Tot slot merkte het CHMP op dat het totale aantal meldingen laag was en dat volgens het Weber-effect na verloop van tijd een daling van het aantal meldingen van bijwerkingen te verwachten is. Het is derhalve onwaarschijnlijk dat gegevens die zijn verkregen na het in de handel brengen verdere significante informatie zullen opleveren over het veiligheidsprofiel van Symbioflor 2 bij de behandeling van IBS. In het algemeen was het CHMP van mening dat de analyse van de veiligheidsgegevens geen reden tot bezorgdheid vormde, hoewel de gang van zaken rond het melden mogelijk suboptimaal was en er onzekerheden blijven over de aard en de frequentie van de bijwerkingen die optreden bij gebruik van Symbioflor 2 waardoor het moeilijk is het veiligheidsprofiel, met name op lange termijn, volledig te karakteriseren. Er moet echter rekening worden gehouden met indirecte risico's in verband met het gebruik van mogelijk niet-werkzame geneesmiddelen voor IBS met het oog op een aanhoudende verslechtering van de kwaliteit van leven en het potentiële effect op werkgerelateerd en zorgvragend gedrag.

Het CHMP stemde in met het voorstel van de vergunninghouder om de informatie over deze beoordeling in de productinformatie op te nemen en concludeerde dat het veiligheidsprofiel van Symbioflor 2 in het algemeen naar verwachting goedaardig zal zijn, aangezien het al zo lang in de handel is met een beperkt aantal meldingen van bijwerkingen.

Redenen voor het CHMP-advies

Overwegende hetgeen volgt:

- het CMHP heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG voor Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bacteriën (cellen en autolysaat)) en verwante namen (Symbioflor 2) in aanmerking genomen;
- het CHMP heeft alle beschikbare gegevens van klinische onderzoeken, gepubliceerde literatuur, ervaring na het in de handel brengen, waaronder door de vergunninghouders schriftelijk verstrekte antwoorden en mededelingen over de werkzaamheid en veiligheid van Symbioflor 2 voor de voorgestelde indicaties, beoordeeld en ook de ad-hocgroep van deskundigen advies gevraagd over Symbioflor 2;
- het CHMP was van oordeel dat “functionele maag-darmstelselaandoeningen” duidt op een heterogene groep afzonderlijke ziekten met een breed scala aan verschillende onderliggende pathofysiologieën en symptomen die vragen om verschillende behandelingsmogelijkheden. Het CHMP erkende het verzoek van de vergunninghouder om deze indicatie te schrappen aangezien, vanwege het ontbreken van gegevens ter ondersteuning van de behandeling van functionele maag-darmstelselaandoeningen, geen positieve baten-risicoverhouding voor Symbioflor 2 kon worden vastgesteld;
- het CHMP was van mening dat de mogelijkheid dat een significante vertekening de validiteit van de resultaten had beïnvloed, niet kon worden uitgesloten, hoewel de resultaten van onderzoek S2 lijken te wijzen op een mogelijke werkzaamheid van Symbioflor 2 bij IBS bij volwassen patiënten. Daarnaast kon het CHMP, vanwege het ontbreken van valide statistische beoordelingen en gezien de schaarste aan elementen die bijdragen aan de robuustheid en de sterkte van de resultaten, geen betrouwbare conclusies trekken over de werkzaamheid van Symbioflor 2 en niet vaststellen of Symbioflor 2 werkzaam is bij IBS in het algemeen of bij een subtype van IBS. Het CHMP concludeerde echter dat er sinds de oorspronkelijke handelsvergunning voor Symbioflor 2 bij volwassen patiënten voor de behandeling van IBS geen nieuwe elementen naar voren zijn gekomen die een verandering van de vastgestelde baten-risicoverhouding rechtvaardigen;
- het CHMP merkte ook op dat resultaten van het observationele onderzoek bij kinderen ouder dan vier jaar met IBS wezen op een mogelijke werkzaamheid van Symbioflor 2. De gegevens werden echter niet gecontroleerd. De waarde van een observationeel onderzoek bij kinderen en adolescenten ter onderbouwing van de werkzaamheid van het product in deze patiëntenpopulatie is beperkt en het CHMP concludeerde derhalve dat dit onderzoek niet als voldoende ondersteuning van de werkzaamheid van Symbioflor 2 in deze leeftijdsgroep kon worden beschouwd. Gezien het feit dat de vergunninghouder heeft nagelaten relevante gegevens te overleggen ter ondersteuning van het pediatrisch gebruik en gezien de onzekerheden over de baten-risicoverhouding in onderzoek S2, dat alleen werd uitgevoerd bij volwassen patiënten, concludeerde het CHMP dat extrapolatie van de resultaten van volwassenen naar kinderen of naar adolescenten niet gerechtvaardigd was. Met betrekking tot dit punt werd in de samenvatting van de productkenmerken opgenomen dat de werkzaamheid bij kinderen niet is vastgesteld;
- het CHMP erkende de beperkingen van het vastgestelde werkzaamheidsprofiel van Symbioflor 2 en verzocht de vergunninghouder een goed opgezet en gedegen multicentrisch, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd werkzaamheidsonderzoek na toelating uit te voeren met relevante analyses van subpopulaties om de werkzaamheid van Symbioflor 2 bij de behandeling van IBS in het algemeen te bevestigen ten opzichte van subtypes van de ziekte zoals IBS C en IBS D, geslacht en ernst van de ziekte, en om te kijken naar het duurzame effect ter bevestiging van de werkzaamheid van Symbioflor 2 bij IBS;

- rekening houdend met de beschikbare gegevens van het klinische onderzoek en de ervaring na het in de handel brengen van Symbioflor 2, kwam het CHMP tot de conclusie dat de aangetoonde risico's over het geheel genomen laag waren.

Het advies van het CHMP

Het CHMP concludeert op basis van de bestudering van alle beschikbare gegevens in het kader van deze procedure krachtens artikel 31 dat er sinds het verlenen van de handelsvergunning voor Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bacteriën (cellen en autolysaat)) en verwante namen geen nieuwe elementen naar voren zijn gekomen; derhalve blijft de eerdere conclusie van de nationale bevoegde instanties over een positieve maten-risicoverhouding ongewijzigd. Het CHMP doet een aanbeveling tot wijziging van de productinformatie en gezien de beperkingen van de momenteel beschikbare gegevens over de werkzaamheid van Symbioflor2 bij de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom (IBS) is het CHMP van mening dat een werkzaamheidsonderzoek na toelating moet worden uitgevoerd. Het CHMP doet daarom een aanbeveling tot wijziging van de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen.