

**Bilaga II**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bakterier (celler och autolysat)) och associerade namn (Symbioflor 2) är ett probiotiskt medel som innehåller levande *Escherichia coli*-bakterier, vilka finns i människors normala tarmflora. Symbioflor 2 består av 10 olika isolat av *Escherichia coli* som delvis genomgått autolys och delvis finns som levande bakterier. I Europeiska unionen (EU) finns Symbioflor 2 för närvarande i Österrike (AT), Tyskland (DE) och Ungern (HU) som receptfritt (over-the-counter eller OTC) läkemedel. Symbioflor 2 har marknadsförts i Tyskland sedan 1954 och i Österrike sedan 1975.

Symbioflor 2 används för närvarande för indikationerna:

- Reglering av immunsystemet, gastrointestinala sjukdomar, colon irritabile (DE).
- Funktionella störningar i mag-tarmsystemet och colon irritabile (AT).
- För att reglera immunsystemet (immunreglering): funktionella störningar i mag-tarmsystemet (HU).

Godkännandena för försäljning beviljades i Österrike år 2000 (förnyades den 12 februari 2014) respektive 2003 i Ungern (HU). Symbioflor 2 introducerades i Tyskland innan den tyska läkemedelslagstiftningen trädde i kraft 1978 och måste därför genomgå förfarandet för förnyelse i enlighet med § 105 i den tyska läkemedelslagstiftningen för att uppnå överensstämmelse mellan godkännandet i Tyskland och EU:s lagstiftning.

Baserat på utvärderingen av de tillgängliga bevisen vid denna tid för de sökta indikationerna ("funktionella gastrointestinala sjukdomar", "colon irritabile"), avslogs ansökan 2005 av den tyska nationella behöriga myndigheten på grund av att ett positivt nytta-riskförhållande inte tillräckligt fastställdes. Efter avslaget på ansökan begärde innehavaren av godkännande för försäljning att få ett tyskt nationellt godkännande för försäljning eftersom ett godkännande redan hade beviljats i ett annat land i EU (Österrike).

Den 30 mars 2016 inledde Tyskland ett hänskjutningsförfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, och bad kommittén för humanläkemedel att bedöma nytta-riskförhållandet för Symbioflor 2 vid de sökta indikationerna ("funktionella gastrointestinala sjukdomar", "colon irritabile") samt utfärda ett yttrande om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

### Övergripande sammanfattning av CHMP:s vetenskapliga utvärdering

Två rapporter till stöd för den sökta indikationen behandling av colon irritabile (IBS, "Irritable Bowel Syndrome") inlämnades vid detta hänskjutningsförfarande:

- En ny analys från 2005 av en studie från 1988 "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", av den studie som utfördes 1988 i Tyskland med titeln "Schaffstein, W. and Burkard, I.: Symbioflor 2 - Eine therapeutische Alternative zur Behandlung des irritablen Kolons. Jatro Gastroenterol, 1993" (Studie S2)", och
- En icke-interventionell observationsstudie på 203 barn och ungdomar som utfördes mellan 2007 och 2008 i Tyskland "Efficacy and tolerability of Symbioflor 2 in children with Irritable Bowel Syndrome".

Ingen studie lämnades in till stöd för indikationen behandling av funktionella gastrointestinala sjukdomar.

Dessutom hölls ett möte med en ad hoc-expertgrupp den 13 januari 2017, där CHMP begärde feedback från experter på behandlingen av IBS rörande specifika frågor om den terapeutiska rollen för Symbioflor 2.

### **Indikationen behandling av funktionella gastrointestinala sjukdomar**

”Funktionella gastrointestinala sjukdomar” definierar en heterogen grupp enskilda sjukdomar, alltifrån funktionella esofageala, gastriska, intestinala, biliära, pankreatiska till funktionella anorektala sjukdomar, med ett brett intervall av olika bakomliggande patofysiologier och symtom som kräver olika behandlingssätt. Utöver data om IBS finns det inga kontrollerade eller okontrollerade kliniska studier eller litteratordata för att effekt och säkerhet av Symbioflor 2 ska kunna bedömas vid behandling av dessa sjukdomar. Med tanke på sjukdomens heterogenitet och bristen på data bad CHMP innehavaren av godkännande för försäljning att lämna in belägg till stöd för denna indikation. Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade inte in dessa data och beslutade att återkalla denna indikation. CHMP konstaterade att indikationen ”funktionella gastrointestinala sjukdomar” togs bort under detta förfarande.

### **Indikationen behandling av colon irritabile**

IBS är en mycket vanlig sjukdom och ett kroniskt tillstånd som måste hanteras långsiktigt. Den är inte livshotande men kan ha en betydande påverkan på patienternas livskvalitet. Det kan inte generellt påstås att probiotika har eller inte har effekt vid behandlingen av IBS, men det verkar som att specifika probiotiska arter eller stammar kan potentiellt ha effekt på specifika symtom på sjukdomen. Vilka arter eller stammar som är de mest gynnsamma måste bestämmas individuellt från fall till fall, och verkningsmekanismen för probiotika fortsätter att vara spekulativ.

Utvärderingarna i studierapporten till Studie S2 (1989), som byggde på ett primärt effektmått för provarens ”övergripande utvärdering” av effekten vid provningens slut, visade att Symbioflor 2 tillfört under en 8-veckorsperiod hade bättre resultat än placebo på de flesta av de utvärderade effektmåtten. Totalt sett visade utvärderingarna från innehavaren av godkännande för försäljning att minskningen i symtompöng var mer betydande i Symbioflor 2-armen än i placebo-armen.

I den nya utvärderingsrapporten av Studie S2 (2005) omdefinierades effektmåtten genom att värdena från en patientcentrerad bedömning av spontana symtom kombinerades med effektmått baserade på läkarundersökning. De nydefinierade primära effektmåtten i denna nya utvärdering bedömdes med lämplig statistisk metodik och var strikta vad gäller andel lyckade behandlingar, eftersom bara patienter som var helt symtomfria räknades som ”responders”. Analyserna uppvisade en statistiskt signifikant överlägsenhet för den aktiva behandlingen jämfört med placebo i nästan alla utvärderade effektmått. Fynden var genomgående inom undergrupperna ålder och kön.

CHMP noterade även att resultaten av observationsstudien på barn över 4 år med IBS tydde på en möjlig effekt av Symbioflor 2.

Det ursprungliga protokollet till Studie S2 varken definierade ett primärt effektmått eller planerade för en statistisk analys, trots att Studie S2 utfördes innan kraven i den aktuella IBS-riktlinjen ”Guideline on the evaluation of medicinal products for the treatment of irritable bowel syndrome” (CPMP/EWP/785/97) eller CHMP:s tidigare ”Points to consider on IBS” trädde i kraft. Utvärderingen av resultaten var beskrivande och det var därför inte möjligt att fastställa om skillnaderna i effekt mellan Symbioflor 2 och placebo var statistiskt olika och kliniskt betydelsefulla. Ytterligare systematiska fel kan ha införts genom många andra brister som påträffades vid utförandet av Studie S2, till exempel genom att effektmåttet endast utgick ifrån provarens veckovisa poängsättning istället för patientens självbedömning närmare administreringen av Symbioflor 2. Frånvaron av en inkörningsfas och specifika inklusionskriterier gav även otillräckliga garantier för att patientpopulationen led av IBS. CHMP fann dessutom att lämpligheten av ett övergripande utvärderingskriterium definierat av

innehavaren godkännande för försäljning för att bedöma effekten av Studie S2 vid behandlingen av IBS kan ifrågasättas jämfört med en specifik, bättre mätbar och mindre subjektiv utvärdering av förändringar i onormal avföring och relaterad smärta.

Även om resultaten av Studie S2 tyder på en möjlig effekt av Symbioflor 2 vid behandlingen av IBS, sågs en stor oförklarlig heterogenitet mellan centrumen vad gäller behandlingseffekt och svarsfrekvens. Samtidigt som flera centrum inte rapporterade någon "responder", styrdes de övergripande resultaten av ett enda centrum. När detta centrum uteslöts sågs en statistiskt signifikant centrumeffekt och den statistiska signifikansen förlorades för både de co-primära variablerna och för effektmåttet för läkarens övergripande bedömning. Dessutom kan uppgifternas integritet ifrågasättas till följd av möjliga oegentligheter i studiens genomförande: i två centrum låg till exempel besöken för alla utom en patient enligt studieprotokollet på exakt samma intervall under hela studielängden, där ett av datumen var en allmän helgdag. Källuppgifterna är dock inte längre tillgängliga.

I stället för att genomföra en ny studie under 2005 i linje med "Note for guidance on statistical principles for clinical trials" (CPMP/ICH/363/96) som då var i kraft, beslutade innehavaren av godkännande för försäljning att genomföra en ny post hoc-utvärdering av Studie S2, dvs. att fastställa definitionen av den primära hypotesen, den motsvarande utvärderingsplanen och de statistiska analysmetoderna i full vetskap om resultaten. En sådan ny analys i full vetskap om resultaten medför en risk för att ett systematiskt fel införs som kan äventyra en studies integritet.

CHMP fann därför att det inte kunde uteslutas att ett signifikant systematiskt fel kunde ha äventyrat validiteten av resultaten av denna studie. Dessutom noterade CHMP att uppgifterna från studie S2 inte fastställde den långsiktiga effekten av Symbioflor 2 bortom 8 veckors behandling.

Slutligen har en observationsstudie på barn och ungdomar begränsat värde som stöd för produktens effekt i denna patientpopulation. Data kontrollerades inte och förklarade därför inte bidraget av spontana fluktuationer av IBS-symtomen eller ett placebosvar vid bedömningen av nytta-riskförhållandet för Symbioflor 2. Bevis för effekten av Symbioflor 2 i denna patientpopulation skulle ha krävt en prospektiv, dubbelblind, randomiserad och placebokontrollerad prövning i enlighet med riktlinje CPMP/EWP/785/97 som var i kraft vid tiden för studiens genomförande. CHMP fann att denna studie inte kan anses ge tillräckligt stöd för en indikation för Symbioflor 2 i denna åldersgrupp. I frånvaro av relevanta data från innehavaren av godkännandet för försäljning och på grund av osäkerheten kring bevisen för effekt i Studie S2, fann CHMP att dessa resultat inte kan extrapoleras från vuxna till barn eller till ungdomar. Produktresumén ändrades för att återge att effekten hos barn inte är fastställd.

I frånvaro av en giltig statistisk utvärdering och på grund av risken för systematiska fel och avsaknaden av faktorer till stöd för resultatens robusthet och styrka (eftersom beläggen bygger på en enda pivotal prövning), kunde CHMP, sammanfattningsvis, inte med säkerhet dra en slutsats om effekten av Symbioflor 2 vid IBS eller en subtyp av IBS. På denna basis och på grund av frånvaron av nya data efter det första godkännandet för försäljning fann CHMP att produktinformation måste ändras så att den innefattar informationen om denna granskning. Vidare begärde CHMP att innehavaren av godkännande för försäljning utför en välutformad och lämpligt underbyggd multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad effektstudie efter godkännande för försäljning som möjliggör relevanta underpopulationsanalyser för att bedöma effekten av Symbioflor 2 vid behandling av IBS i allmänhet versus subtyper av sjukdomen, såsom IBS C och IBS D, kön, sjukdomens svårighetsgrad och undersöka upprätthållandet av effekt för att bekräfta effekten av Symbioflor 2 vid IBS.

I det kliniska utvecklingsprogrammet rapporterades 50 läkemedelsbiverkningar i Symbioflor 2-gruppen respektive 44 i placebogruppen för Studie S2 på 79 patienter. Biverkningarna var i allmänhet lindriga och oftast begränsade till mag-tarmkanalen (såsom buksmärta och illamående) eller avsåg

uppträdandet av hudefflorescenser. Denna relativt gynnsamma säkerhetsprofil bekräftades av data efter godkännande för försäljning.

Inga biverkningar rapporterades i observationsstudien på barn och ungdomar. CHMP ansåg att ett signifikant antal biverkningar skulle ha förväntats i rapporter från denna studie till följd av den bakomliggande sjukdomen oavsett säkerhetsprofilen för Symbioflor 2. Denna studie kan därför inte anses bidra till att ytterligare fastställa säkerhetsprofilen för Symbioflor 2.

CHMP noterade att det kliniska utvecklingsprogrammet inte innehöll några data för behandling bortom 8 veckor. Enligt erfarenhet efter godkännande för försäljning har bara 18 biverkningar rapporterats till Eudragilance för Symbioflor 2, med både behandlingen av IBS och andra funktionella gastrointestinala sjukdomar trots betydande exponering under flera decennier på marknaden och det system för säkerhetsövervakning som innehavaren av godkännandet för försäljning installerade i början av år 2000. Slutligen noterade CHMP att det totala antalet rapporter var litet, och i enlighet med Weber-effekten minskar troligen rapporteringen av biverkningar med tiden. Det är därför osannolikt att data efter godkännandet för försäljning kommer att ge signifikant mer information om säkerhetsprofilen för Symbioflor 2 vid behandling av IBS. I allmänhet ansåg CHMP att analysen av säkerhetsuppgifter inte ledde till några särskilda farhågor, även om rapporteringen kan ha varit suboptimal och osäkerhet kvarstår kring typen och frekvensen av de biverkningar som uppstår med Symbioflor 2 för att helt karakterisera dess säkerhetsprofil och i synnerhet dess långsiktiga säkerhetsprofil. Indirekta risker förknippade med intaget av en potentiellt ineffektiv medicinering för IBS måste dock beaktas, i form av en fortsatt nedsättning av livskvaliteten och potentiella följder vad gäller ett arbetsrelaterat och hälsovårdssökande beteende.

CHMP antog förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning att produktinformationen bör ändras till att innefatta informationen om denna granskning och fann att säkerhetsprofilen för Symbioflor 2, på grund av dess långa närvaro på marknaden med begränsad rapportering av biverkningar, allmänt förväntas vara gynnsam.

### **Skäl till yttrandet från kommittén för humanläkemedel**

Skälen är som följer:

- CHMP behandlade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG för Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bakterier (celler och autolysat)) och associerade namn (Symbioflor 2).
- CHMP granskade alla tillgängliga uppgifter från kliniska studier, publicerad litteratur och erfarenhet efter godkännande för försäljning, inräknat skriftligt inlämnade svar och meddelanden från innehavaren av godkännande för försäljning, om effekten och säkerheten av Symbioflor 2 vid de föreslagna indikationerna, samt efterfrågade ad hoc-expertgruppens uppfattning om Symbioflor 2.
- CHMP fann att "funktionella gastrointestinala sjukdomar" är en heterogen grupp av enskilda sjukdomar med ett brett intervall av olika bakomliggande patofysiologier och symtom som kräver olika behandlingssätt. CHMP noterade förslaget från innehavaren av godkännandet för försäljning om att denna indikation bör tas bort eftersom inget positivt nytta-riskförhållande kunde fastställas för Symbioflor 2 i brist på data till stöd för behandlingen av funktionella gastrointestinala sjukdomar.
- Även om resultaten från Studie S2 föreföll tyda på en möjlig effekt av Symbioflor 2 vid IBS hos vuxna patienter, ansåg CHMP att möjligheten inte kunde uteslutas att ett signifikant systematiskt fel hade införts som äventyrar resultatens validitet. I frånvaro av giltiga statistiska utvärderingar och på grund av avsaknaden av faktorer som ger stöd åt resultatens robusthet och styrka, kunde CHMP dessutom varken dra några tillförlitliga slutsatser om effekten av Symbioflor 2, eller

fastställa huruvida Symbioflor 2 har effekt vid IBS i allmänhet eller vid någon subtyp av IBS. CHMP drog dock slutsatsen att det inte fanns några nya faktorer som motiverar en ändring av det fastställda nytta-riskförhållandet efter det första godkännandet för försäljning av Symbioflor 2 för vuxna patienter vid behandling av IBS.

- CHMP noterade även att resultaten av observationsstudien på barn över 4 år med IBS tydde på en möjlig effekt av Symbioflor 2. Uppgifterna kontrollerades dock inte. Värdet av en observationsstudie för att understödja produktens effekt i denna patientpopulation är begränsad, varför CHMP fann att denna studie inte kunde anses ge tillräckligt stöd för effekten av Symbioflor 2 i denna åldersgrupp. I frånvaro av relevanta data från innehavaren av godkännandet för försäljning till stöd för den pediatrika användningen och på grund av osäkerheten kring nytta-riskförhållandet i Studie S2 som bara utförts på vuxna patienter, fann CHMP att det inte var motiverat att extrapolera resultaten från vuxna till barn eller ungdomar. I detta hänseende ändrades produktresumén för att återge att effekten hos barn inte har fastställts.
- CHMP noterade den fastställda effektprofilens begränsningar för Symbioflor 2 och begärde att innehavaren av godkännande för försäljning utför en välutformad och lämpligt underbyggd multicenter, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad effektstudie efter godkännande för försäljning som möjliggör relevanta underpopulationsanalyser för att bekräfta effekten av Symbioflor 2 vid behandling av IBS i allmänhet versus subtyper av sjukdomen, såsom IBS C och IBS D, kön, sjukdomens svårighetsgrad och att undersöka upprätthållandet av effekt för att bekräfta effekten av Symbioflor 2 vid IBS.
- Efter att ha beaktat tillgängliga säkerhetsuppgifter från den kliniska prövningen och erfarenhet med Symbioflor 2 efter godkännandet för försäljning, drog CHMP slutsatsen att de påvisade riskerna totalt sett var låga.

#### **CHMP:s yttrande**

Baserat på granskningen av alla tillgängliga data inom ramen för detta artikel 31-förfarande finner CHMP att inga nya faktorer tillkommit sedan godkännandet för försäljning beviljades för Symbioflor 2 (*Escherichia coli*-bakterier (celler och autolysat)) och associerade namn, och att de nationella behöriga myndigheternas tidigare slutsats om ett positivt nytta-riskförhållandet därför är fortsatt oförändrad. CHMP rekommenderar ändringar i produktinformationen och finner mot bakgrund av begränsningarna i de för närvarande tillgängliga effektuppgifterna för Symbioflor2 vid behandlingen av colon irritabile (IBS) att en effektstudie efter godkännandet för försäljning bör utföras. CHMP rekommenderar därför en ändring av villkoren för godkännandet för försäljning.