

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

През 2012 г. френският национален компетентен орган (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) извърши преглед на съотношението полза/риск (B-R) на лекарствения продукт Stresam (съдържащ активното вещество етифоксин), който е показан за лечение на психосоматични прояви на тревожност.

С оглед на общите налични към момента данни съотношението полза/риск се счита за положително, при условие че информацията относно рисковете, свързани с употребата на етифоксин, се актуализирана и допълнително се подкрепя с актуализации на информацията за продукта (ИП) и разпространението на пряко съобщение до медицинските специалисти (DHPC). Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) е задължен също така да проведе следните допълнителни проучвания:

- Проучване спрямо плацебо и лоразепам за показанието „разстройства в адаптацията с тревожност“ в съответствие с критериите на DSM-IV.
- Проучване на зависимостта спрямо бензодиазепините.
- Изследване на сигналите за лекарствени взаимодействия с антикоагуланти и друго с перорални контрацептиви.

ПРУ проведе гореспоменатите проучвания. През 2015 г. анализът на резултатите от *in vitro* проучването, изследващо взаимодействията между етифоксин и антикоагуланти (варфарин и флуиндион) или перорални контрацептиви (етинилестрадиол и норетистерон), не води до искане за проучване при хора.

Освен това ANSM оценява резултатите от проучването на зависимостта спрямо бензодиазепините и заключава, че посочените резултати предполагат, че рискът от социална изолация, свързан с етифоксиновото лечение, изглежда по-нисък, отколкото за лоразепам. Проучването обаче не позволява да се направи заключение относно риска от социална изолация в случай на употреба на етифоксин в продължение на повече от 28 дни.

През 2018 г. ПРУ предоставя на ANSM резултати от ново проучване спрямо плацебо и лоразепам за показанието „разстройства в адаптацията с тревожност“ (проучване AMETIS). Проучването AMETIS оценява ефикасността на етифоксин в сравнение с плацебо като монотерапия при лечение на разстройства в адаптацията с тревожност.

ANSM счита, че резултатите от проучването AMETIS поставят под въпрос съотношението полза/риск за етифоксин и инициира преоценка на това съотношение.

На 27 май 2021 г. Франция образува процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО и иска от CHMP да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на Stresam (етифоксин) и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Цялостно обобщение на научната оценка

Резултатите от предварителните маркетингови проучвания показват, че етифоксинът изглежда сходен или по-добър от активните сравнителни лекарства или плацебо при лечението на различни видове тревожност. Въпреки че са рандомизирани и двойно слепи, това са малки и едноцентрови проучвания, проведени през 70-те години на XX в., и имат няколко методологични ограничения, като например липса на плацебо рамо в три проучвания, липса на валидирани скали за тревожност (с изключение на едно проучване) и хетерогенност на включената популация.

Във всички постмаркетингови проучвания оценката по HAM-A в групата, приемаща етифоксин, значително намалява между началото и края на проучването. Въпреки това има някои неясноти по отношение на абсолютния ефект на етифоксин, тъй като проучванията STRETI, ETILOR и ETIZAL са проведени без рамо с плацебо, при пациенти с по-тежка ADWA в периода на включване, с по-ниска доза на етифоксин (ETILOR, ETIZAL) и с по-малък брой участници в сравнение с проучването AMETIS.

В проучването AMETIS след 4-седмично лечение е отбелязано намаляване на оценката по HAM-A в групата, приемаща етифоксин, в края на 4-седмичния период на лечение. Този резултат е сравним с наблюдавания в проучването ETILOR (от 25,2 до 11,4), проведено при пациенти със същото заболяване. Въпреки това не е демонстрирана статистически значима разлика по отношение на първичната и вторичната ефикасност между етифоксин и плацебо в популацията на пациенти с разстройство в адаптацията с тревожност. Освен това не е постигнато статистическо превъзходство на групата, приемаща лоразепам (активно сравнително лекарство), в сравнение с групата, приемаща плацебо. Освен това плацебо ефектът, показан в проучването AMETIS, е по-голям от очаквания въз основа на данните, публикувани в литературата, и това поставя под въпрос способността на проучването да демонстрира „абсолютната“ ефикасност на етифоксин.

В сравнение с бензодиазепините, като цяло резултатите от клиничните изпитвания показват, че прекратяването на лечението (ден 35) с етифоксин след една седмица не изглежда да възвръща безпокойството. „Тези резултати обаче трябва да се тълкуват внимателно, тъй като това е оценено едва на 35-ия ден, а не на по-късен етап.

Извършен е кумулативен анализ на профила на безопасност на етифоксин. Този анализ включва данни от клинични изпитвания, постмаркетингово проучване и литературата. Профилът на безопасност на етифоксин включва редки, но потенциално сериозни дерматологични и чернодробни нежелани лекарствени реакции. Въпреки това те могат да бъдат управлявани по подходящ начин чрез предупреждения в КХП.

CHMP счита, че поради известния риск от много редки, но сериозни дерматологични и чернодробни реакции етифоксинът трябва да бъде противопоказан при пациенти, които са имали тежки случаи на хепатит или цитолитичен хепатит и тежки дерматологични реакции, включително синдром на DRESS, синдром на Стивънс Джонсън (SJS) и генерализиран ексфолиативен дерматит, по време на предходно лечение с етифоксин и точка 4.3 от КХП, както и листовката, трябва да бъдат изменени.

CHMP счита също, че анализирания данни за безопасност като цяло са в съответствие с познатия профил на етифоксин. Въпреки това, за да се допълни вече наличната информация, CHMP счита, че точки 4.4 и 4.8 трябва да бъдат изменени, за да се предостави допълнителна информация за пациентите и предписващите лекари относно появата на тежки дерматологични реакции, тежки чернодробни реакции, лимфоцитен колит и метрорагия и как те да бъдат управлявани в клинична среда. Препоръчват се съответни изменения в листовката.

CHMP счита, че проучването AMETIS включва някои ограничения, които поражда опасения относно валидността на резултатите от изпитването. Проучването не показва превъзходство на етифоксин спрямо плацебо, но липсата на каквато и да е разлика между групата на плацебо и групата на лоразепам, използвана като положителна референтна стойност в проучването, предполага, че това изпитване няма достатъчна чувствителност на анализа. Поради това резултатите не се считат за достатъчно надеждни, за да се установи липсата на ефикасност на етифоксина.

След като оцени всички данни, CHMP счита, че няма нови доказателства в подкрепа на преразглеждането на съотношението полза/риск на етифоксин. Въпреки това CHMP счита, че

неуспехът на проучването AMETIS да покаже превъзходството на етифоксин спрямо плацебо повдига, въпреки ограниченията на посоченото проучване, достатъчно опасения относно ефикасността на етифоксин, за да обоснове искането на ПРУ да получи допълнителни доказателства за ефекта на етифоксин като провеждане на проучване за ефикасността в периода след получаване на разрешение за употреба (PAES). Освен това CHMP взема предвид ограниченията на проучванията след одобряването (разгледани по-горе).

Поради това ПРУ следва да проведе и представи резултатите от добре планирано, адекватно обезпечено, рандомизирано, плацебо-контролирано клинично изпитване за оценка на ефикасността на етифоксин, като използва валидирани скали за измерване на проявите на тревожност.

С оглед на изложеното по-горе CHMP заключава, че съотношението полза/риск на етифоксин е положително при условията на разрешенията за употреба и промените в информацията за продукта, както са описани по-горе.

Основания за становището на CHMP

Като се има предвид, че:

- Комитетът по лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) разглежда процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО за етифоксин за употреба при лечение на психосоматични прояви на тревожност.
- CHMP разглежда всички данни, представени от притежателя на разрешението за употреба на етифоксин, в отговор на въпросите на CHMP, включително доклада от клиничното проучване за проучването AMETIS.
- CHMP счита, че проучването AMETIS включва някои ограничения, които поражда опасения относно валидността на резултатите от изпитването. Проучването не показва превъзходство на етифоксин спрямо плацебо, но липсата на каквато и да е разлика между групата на плацебо и групата на лоразепам, използвана като положителна референтна стойност в проучването, предполага, че това изпитване няма достатъчна чувствителност на анализа. Поради това резултатите не се считат за достатъчно надеждни, за да се установи, че етифоксинът не е ефикасен при разрешеното показание.
- Освен това CHMP счита, че предвид неуспеха на проучването AMETIS да покаже превъзходството на етифоксин спрямо плацебо, трябва да бъде проведено ново проучване за ефикасност след получаване на разрешение за употреба.
- CHMP счита, че поради известния риск от много редки, но сериозни дерматологични и чернодробни реакции, етифоксинът трябва да бъде противопоказан при пациенти, които са имали тежки случаи на хепатит или цитолитичен хепатит и тежки дерматологични реакции, включително синдром на DRESS, синдром на Стивънс Джонсън (SJS) и генерализиран ексфолиативен дерматит, по време на предходно лечение с етифоксин и точка 4.3 трябва да бъде изменена.
- В заключение CHMP счита, че разгледаните данни за безопасност като цяло са в съответствие с познатия профил на етифоксин. Въпреки това за да се допълни вече наличната информация, CHMP счита, че точки 4.4 и 4.8 трябва да бъдат изменени, за да се предостави допълнителна информация за пациентите и предписващите лекари относно появата на тежки дерматологични реакции, тежки чернодробни реакции, лимфоцитен колит и метрорагия и как те да бъдат управлявани в клинична среда.

Становище на CHMP

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск за етифоксин остава благоприятно при спазване на измененията в информацията за продукта и описаните по-горе условия.

Поради това CHMP препоръчва изменението в условията за разрешения за употреба за етифоксин.