

**Příloha II**  
**Vědecké závěry**

## **Vědecké závěry**

V roce 2012 provedl příslušný francouzský vnitrostátní orgán (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) přezkoumání poměru přínosů a rizik léčivého přípravku Stresam (obsahujícího léčivou látku etifoxin), který je indikován k léčbě psychosomatických projevů úzkosti.

Vzhledem k celkovým údajům, které byly v té době k dispozici, byl poměr přínosů a rizik považován za příznivý za předpokladu, že informace týkající se rizik spojených s používáním etifoxinu budou aktualizovány a dále posíleny aktualizací informací o přípravku a rozesláním informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům. Držitel rozhodnutí o registraci byl také požádán, aby provedl následující dodatečné studie:

- srovnávací studie s placebem a lorazepamem v indikaci „adaptační poruchy s úzkostí“ v souladu s kritérii DSM-IV,
- studie závislosti ve srovnání s benzodiazepiny,
- zkoumání signálů lékových interakcí s antikoagulancii a další s perorálními antikoncepčními přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci provedl výše uvedené studie. V roce 2015 nevedla analýza výsledků studie *in vitro* zkoumající interakce mezi etifoxinem a antikoagulancii (warfarinem a fluindionem) nebo perorálními antikoncepčními přípravky (ethinylestradiolem a norethisteronem) k žádosti o provedení studie u lidí.

Dále agentura ANSM zhodnotila výsledky studie závislosti ve srovnání s benzodiazepiny a dospěla k závěru, že uvedené výsledky naznačují, že riziko vysazení přípravku v souvislosti s léčbou etifoxinem se zdá být nižší než u lorazepamu. Studie však neumožnila dospět k závěru ohledně rizika vysazení přípravku v případě užívání etifoxinu po dobu delší než 28 dnů.

V roce 2018 předložil držitel rozhodnutí o registraci agentuře ANSM výsledky nové studie v indikaci „adaptační poruchy s úzkostí“ v porovnání s placebem a lorazepamem (studie AMETIS). Studie AMETIS hodnotila účinnost etifoxinu v porovnání s placebem v monoterapii při léčbě adaptační poruchy s úzkostí.

Orgán ANSM usoudil, že výsledky studie AMETIS zpochybňují poměr přínosů a rizik etifoxinu a iniciovaly přehodnocení poměru přínosů a rizik etifoxinu.

Dne 27. května 2021 zahájila Francie postup přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor CHMP o posouzení dopadu výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik přípravku Stresam (etifoxin) a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena.

## **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení**

Z výsledků studií před uvedením přípravku na trh vyplynulo, že etifoxin se při léčbě různých typů úzkosti jeví jako podobný nebo lepší než aktivní komparátory nebo placebo. Ačkoli se jednalo o randomizované a dvojitě zaslepené studie, jednalo se o malé a monocentrické studie provedené v 70. letech 20. století, které měly několik metodických omezení, jako například absence ramene s placebem ve třech studiích, chybějící validované stupnice úzkosti (kromě jedné studie) a heterogenita zahrnuté populace.

Ve všech studiích provedených po uvedení přípravku na trh se skóre HAM-A ve skupině léčené etifoxinem mezi začátkem a koncem studie výrazně snížilo. Existují však určité nejasnosti ohledně absolutního účinku etifoxinu, protože studie STRETI, ETILOR a ETIZAL byly provedeny bez ramene

s placebem u pacientů se závažnější formou adaptační poruchy s úzkostí při zařazení do studie, s nižší dávkou etifoxinu (ETILOR, ETIZAL) a s nižším počtem účastníků než ve studii AMETIS.

Ve studii AMETIS byl po 4 týdnech léčby pokles skóre HAM-A ve skupině s etifoxinem na konci 4týdenní léčby výrazný. Tento výsledek byl srovnatelný s výsledkem pozorovaným ve studii ETILOR (od 25,2 do 11,4) provedené u pacientů se stejným onemocněním. Statisticky významný rozdíl v primární a sekundární účinnosti etifoxinu a placebo však nebyl prokázán v populaci pacientů s adaptační poruchou s úzkostí. Navíc nebylo dosaženo statistické superiority skupiny užívající lorazepam (aktivní komparátor) ve srovnání se skupinou užívající placebo. Mimoto na základě údajů zveřejněných v literatuře byl placebo účinek prokázán ve studii AMETIS větší, než se očekávalo, a tato otázka zpochybňuje schopnost studie prokázat „absolutní“ účinnost etifoxinu.

V porovnání s benzodiazepiny celkově z výsledků klinických studií vyplývá, že jeden týden po ukončení léčby (35. den) etifoxinem se nezdá, že by došlo k opětovnému výskytu úzkosti. Tyto výsledky je však třeba interpretovat s opatrností, neboť byly hodnoceny pouze 35. den, a nikoli později.

Byl proveden souhrnný přehled bezpečnostního profilu etifoxinu. Toto přezkoumání zahrnovalo přezkoumání z klinických studií, podmínek po uvedení přípravku na trh a literatury. Bezpečnostní profil etifoxinu zahrnuje vzácné, ale potenciálně závažné dermatologické a jaterní nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky však mohou být náležitě zvládnuty upozorněním uvedenými v souhrnu údajů o přípravku.

Výbor CHMP usoudil, že vzhledem ke známému riziku velmi vzácných, ale závažných kožních a jaterních reakcí by měl být etifoxin kontraindikován u pacientů, kteří během předchozí léčby etifoxinem prodělali závažné případy hepatitidy nebo cytolytické hepatitidy a závažné dermatologické reakce, včetně syndromu DRESS, Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a generalizované exfoliativní dermatitidy, a měl by být pozměněn bod 4.3 souhrnu údajů o přípravku i příbalová informace.

Výbor CHMP rovněž usoudil, že přezkoumané údaje o bezpečnosti jsou obecně v souladu se známým profilem etifoxinu. Nicméně s cílem doplnit již dostupné informace výbor CHMP usoudil, že body 4.4 a 4.8 by měly být pozměněny tak, aby poskytovaly pacientům a předepisujícím lékařům další informace o výskytu závažných kožních reakcí, závažných jaterních reakcí, lymfocytární kolitidy a metroragie a o tom, jak je zvládat v klinickém prostředí. V souladu s tím byly doporučeny změny v příbalové informaci.

Výbor CHMP usoudil, že studie AMETIS vykazuje určitá omezení, což vyvolává obavy ohledně platnosti výsledků této studie. Studie neprokázala superioritu etifoxinu oproti placebo, nicméně absence rozdílu mezi skupinou užívající placebo a skupinou užívající lorazepam, která byla ve studii použita jako pozitivní reference, naznačuje, že tato studie nevykazovala dostatečnou citlivost analýzy. Výsledky tudíž nejsou považovány za dostatečně spolehlivé, aby bylo možné stanovit, že etifoxin postrádá účinnost.

Po posouzení všech údajů výbor CHMP usoudil, že nejsou k dispozici žádné nové důkazy, které by podpořily změnu poměru přínosů a rizik etifoxinu. Výbor CHMP však dále usoudil, že skutečnost, že studie AMETIS neprokázala vyšší účinnost etifoxinu než placebo, navzdory omezením uvedené studie vyvolala dostatečné obavy ohledně účinnosti etifoxinu, aby bylo možné odůvodnit žádost držitele rozhodnutí o registraci o získání dalších důkazů o účinku etifoxinu v rámci peregistrační studie účinnosti (PAES). Výbor CHMP rovněž poukázal na omezení peregistračních studií (viz výše).

Držitel rozhodnutí o registraci by proto měl provést dobře navrženou a dostatečně silnou randomizovanou placebo kontrolovanou klinickou studii a předložit její výsledky s cílem posoudit účinnost etifoxinu za použití validovaných škál pro měření projevů úzkosti.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor CHMP k závěru, že poměr přínosů a rizik etifoxinu je příznivý za předpokladu, že budou splněny podmínky rozhodnutí o registraci a provedeny výše uvedené změny v informacích o přípravku.

### **Zdůvodnění stanoviska výboru CHMP**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro etifoxin k použití při léčbě psychosomatických projevů úzkosti.
- Výbor CHMP posoudil veškeré údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci etifoxinu v odpovědi na otázky výboru CHMP, včetně zprávy o klinické studii v případě studie AMETIS.
- Výbor CHMP usoudil, že studie AMETIS vykazuje určitá omezení, což vyvolává obavy ohledně platnosti výsledků této studie. Studie neprokázala superioritu etifoxinu oproti placebo, nicméně absence rozdílu mezi skupinou užívající placebo a skupinou užívající lorazepam, která byla ve studii použita jako pozitivní reference, naznačuje, že tato studie nevykazovala dostatečnou citlivost analýzy. Výsledky tudíž nebyly považovány za dostatečně robustní k tomu, aby bylo možné stanovit, že etifoxin ve schválené indikaci postrádá účinnost.
- Výbor CHMP dále usoudil, že vzhledem k tomu, že studie AMETIS neprokázala vyšší účinnost etifoxinu než placebo, měla by být provedena nová peregistrační studie účinnosti.
- Výbor CHMP usoudil, že vzhledem ke známému riziku velmi vzácných, ale závažných kožních a jaterních reakcí by měl být etifoxin kontraindikován u pacientů, kteří během předchozí léčby etifoxinem prodělali závažné případy hepatitidy nebo cytolytické hepatitidy a závažné dermatologické reakce, včetně syndromu DRESS, Stevens-Johnsonova syndromu (SJS) a generalizované exfoliativní dermatitidy, a měl by být pozměněn bod 4.3.
- Výbor CHMP nakonec usoudil, že přezkoumané údaje o bezpečnosti jsou obecně v souladu se známým profilem etifoxinu. Nicméně s cílem doplnit již dostupné informace výbor CHMP usoudil, že body 4.4 a 4.8 by měly být pozměněny tak, aby poskytovaly pacientům a předepisujícím lékařům další informace o výskytu závažných kožních reakcí, závažných jaterních reakcí, lymfocytární kolitidy a metroragie a o tom, jak je zvládat v klinickém prostředí.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik etifoxinu za příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro etifoxin.