

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

I 2012 foretog den franske nationale kompetente myndighed (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) en gennemgang af benefit/risk-forholdet for lægemidlet Stresam (der indeholder det aktive stof etifoxin), som er indiceret til behandling af psykosomatiske manifestationer af angst.

I betragtning af de samlede data, der var tilgængelige på daværende tidspunkt, blev benefit/risk-forholdet anset for positivt, under forudsætning af at oplysningerne om risiciene ved brug af etifoxin blev opdateret og yderligere styrket med opdateringer af produktinformationen og udsendelse af et brev til sundhedspersoner. Indehaveren af markedsføringstilladelsen var også forpligtet til at udføre følgende supplerende studier

- Et studie af lorazepam i forhold til placebo for indikationen "tilpasningsforstyrrelser med angst" i overensstemmelse med DSM-IV-kriterier.
- Et studie af afhængighed af benzodiazepiner.
- Et studie af lægemiddelinteraktionssignaler med antikoagulantia og en anden med orale antikonceptionsmidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen gennemførte ovennævnte studier. I 2015 førte analysen af resultaterne af *in vitro*-studiet, der undersøgte interaktioner mellem etifoxin og antikoagulantia (warfarin og fluindion) eller orale antikonceptionsmidler (ethinylestradiol og norethisteron), ikke til en anmodning om et studie hos mennesker.

Desuden vurderede ANSM resultaterne af studiet af afhængighed af benzodiazepiner og konkluderede, at disse resultater tyder på, at risikoen for seponering ved behandling med etifoxin synes at være lavere end ved behandling med lorazepam. Studiet gjorde det imidlertid ikke muligt at drage en konklusion om risikoen for seponering ved anvendelse af etifoxin i mere end 28 dage.

I 2018 fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen resultaterne af et nyt studie af lorazepam i forhold til placebo for indikationen "tilpasningsforstyrrelser med angst" (AMETIS-studiet) for ANSM. AMETIS-studiet vurderede virkningen af etifoxin i forhold til placebo som monoterapi til behandling af tilpasningsforstyrrelser med angst.

ANSM fandt, at resultaterne af AMETIS-studiet satte spørgsmålstejn ved benefit/risk-forholdet for etifoxin og indledte en revurdering af benefit/risk-forholdet for etifoxin.

Den 27. maj 2021 indledte Frankrig en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF og anmodede CHMP om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder ved benefit/risk-forholdet for Stresam (etifoxin) og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering

Resultaterne af studier foretaget før markedsføringen viste, at etifoxin synes at svare til eller være overlegen i forhold til aktive sammenligningsstoffer eller placebo til behandling af forskellige former for angst. Selv om studierne var randomiserede og dobbeltblindede, var der imidlertid tale om små og monocentriske studier, der blev udført i 1970'erne, og som havde flere metodemæssige begrænsninger, såsom mangel på en placeboarm i tre studier, ingen angstvaliderede skalaer (bortset fra et studie) og heterogenitet i den omfattede population.

I alle de studier, der er foretaget efter markedsføringen, faldt HAM-A-scoren i etifoxingruppen markant mellem studiets start og afslutning. Der hersker dog en vis usikkerhed med hensyn til den absolutte virkning af etifoxin, da STRETTI-, ETILOR- og ETIZAL-studier er blevet foretaget uden en placeboarm

hos patienter med sværere tilpasningsforstyrrelser med angst som inklusionskriterium, med en lavere etifoxindosis (ETILOR, ETITIZAL) og med et lavere antal deltagere end i AMETIS-studiet.

I AMETIS-studiet, der blev foretaget 4 uger efter behandling, var faldet i HAM-A-scoren i etifoxingruppen markant ved afslutningen af behandlingsperioden på 4 uger. Dette resultat var sammenligneligt med det resultat, der blev observeret i ETILOR-studiet (fra 25,2 til 11,4), og som blev gennemført med patienter med samme sygdom. Der blev imidlertid ikke påvist en statistisk signifikant forskel i den primære og den sekundære virkning mellem etifoxin og placebo i populationen af patienter med tilpasningsforstyrrelser med angst. Desuden viste studiet ikke en statistisk overlegenhed for lorazepamgruppen (det aktive sammenligningsstof) i forhold til placebogruppen. Endvidere var den placeboeffekt, der blev påvist i AMETIS-studiet, større end forventet på grundlag af litteraturdata, og dette sætter spørgsmålstegn ved studiets mulighed for at påvise etifoxins "absolutte" virkning.

Sammenlignet med benzodiazepiner viser resultaterne af kliniske forsøg samlet set, at der en uge efter seponering af behandlingen (dag 35) med etifoxin ikke synes at opstå fornyet angst. Disse resultater bør dog fortolkes med forsigtighed, da de kun blev evalueret på dag 35 og ikke på senere tidspunkter.

Der blev foretaget en kumulativ gennemgang af etifoxins sikkerhedsprofil. Gennemgangen omfattede data fra kliniske forsøg, data fra studier efter markedsføring og litteraturdata. Etifoxins sikkerhedsprofil omfatter sjældne, men potentielt alvorlige dermatologiske og hepatiske bivirkninger. Disse kan dog håndteres i rimeligt omfang gennem advarsler i produktresuméet.

CHMP fandt, at etifoxin, på grund af den kendte risiko for meget sjældne, men svære dermatologiske og hepatiske reaktioner, bør være kontraindiceret til patienter, der har haft svære tilfælde af hepatitis eller cytolytisk hepatitis, og svære dermatologiske reaktioner, herunder DRESS-syndrom, Stevens-Johnsons syndrom og generaliseret dermatitis under tidligere behandling med etifoxin, og at produktresuméets punkt 4.3 og indlægssedlen bør ændres.

CHMP vurderede desuden, at de gennemgåede sikkerhedsdata generelt var i overensstemmelse med etifoxins kendte profil. For at supplere de allerede tilgængelige oplysninger fandt CHMP imidlertid, at punkt 4.4 og 4.8 bør ændres, så der gives yderligere oplysninger til patienter og ordinerende læger om forekomsten af svære dermatologiske reaktioner, svære hepatiske reaktioner, lymfocytær colitis og metroragi, og hvordan disse kan håndteres i klinisk sammenhæng. Det blev i overensstemmelse hermed anbefalet at foretage ændringer i indlægssedlen.

CHMP fandt, at AMETIS-studiet indeholdt visse begrænsninger, der gav anledning til betænkeligheder med hensyn til gyldigheden af forsøgsresultaterne. Studiet kunne ikke påvise etifoxins overlegenhed i forhold til placebo, men den manglende forskel mellem placebogruppen og lorazepamgruppen, der blev anvendt som en positiv reference i studiet, tyder på, at dette forsøg ikke var testfølsomt. Resultaterne anses derfor ikke for at være tilstrækkeligt fyldestgørende til at fastslå, at etifoxin ikke havde nogen virkning.

Efter at have vurderet samtlige data fandt CHMP, at der ikke forelå ny evidens til støtte for en afvisning af benefit/risk-forholdet for etifoxin. CHMP fandt imidlertid derudover, at AMETIS-studiets manglende påvisning af etifoxins overlegenhed i forhold til placebo, på trods af studiets begrænsninger, gav anledning til tilstrækkelige betænkeligheder med hensyn til etifoxins virkning til at kunne anmode indehaveren af markedsføringstilladelsen om at fremskaffe yderligere evidens for virkningen af etifoxin som en undersøgelse af virkning efter tilladelse til markedsføring (PAES). CHMP bemærkede også begrænsningerne ved studierne efter markedsføringstilladelse (omhandlet ovenfor).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal derfor gennemføre og indsende resultaterne af et veltilrettelagt og tilstrækkeligt funderet, randomiseret, placebokontrolleret klinisk forsøg for at vurdere virkningen af etifoxin ved hjælp af validerede skalaer til måling af manifestationer af angst.

På baggrund af ovenstående konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for etifoxin er positivt, forudsat at betingelserne for markedsføringstilladelserne opfyldes, og produktinformationen ændres som beskrevet ovenfor.

Begrundelse for CHMP's udtalelse

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) gennemførte proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF vedrørende etifoxin til anvendelse til behandling af psykosomatiske manifestationer af angst.
- CHMP gennemgik samtlige data, der var indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen for etifoxin som svar på CHMP's spørgsmål, herunder den kliniske studierapport vedrørende AMETIS-studiet.
- CHMP fandt, at AMETIS-studiet indeholdt visse begrænsninger, der gav anledning til betænkeligheder med hensyn til gyldigheden af forsøgsresultaterne. Studiet kunne ikke påvise etifoxins overlegenhed i forhold til placebo, men den manglende forskel mellem placebogruppen og lorazepamgruppen, der blev anvendt som en positiv reference i studiet, tyder på, at dette forsøg ikke var testfølsomt. Resultaterne blev således ikke anset for at være tilstrækkeligt fyldestgørende til at påvise, at etifoxin ikke har virkning til den godkendte indikation.
- CHMP fandt desuden, at der på baggrund af AMETIS-studiets manglende påvisning af etifoxins overlegenhed i forhold til placebo bør gennemføres en ny undersøgelse af virkning efter tilladelse til markedsføring.
- CHMP fandt, at etifoxin, på grund af den kendte risiko for meget sjældne, men svære dermatologiske og hepatiske reaktioner, bør være kontraindiceret til patienter, der har haft svære tilfælde af hepatitis eller cytolytisk hepatitis, og svære dermatologiske reaktioner, herunder DRESS-syndrom, Stevens-Johnsons syndrom og generaliseret dermatitis under tidligere behandling med etifoxin, og at punkt 4.3 bør ændres.
- Endelig fandt CHMP, at de gennemgåede sikkerhedsdata generelt er i overensstemmelse med etifoxins kendte profil. CHMP fandt imidlertid, for at supplere de allerede tilgængelige oplysninger, at punkt 4.4 og 4.8 bør ændres, så der gives yderligere oplysninger til patienter og ordinerende læger om forekomsten af svære dermatologiske reaktioner, svære hepatiske reaktioner, lymfocytær colitis og metroragi, og hvordan disse kan håndteres i klinisk sammenhæng.

CHMP's udtalelse

På baggrund af ovenstående vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for etifoxin fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen, og i henhold til ovennævnte betingelser.

CHMP anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelserne for etifoxin ændres.