

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Im Jahr 2012 führte die zuständige nationale Behörde in Frankreich (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) eine Überprüfung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels Stresam (das den Wirkstoff Etifoxin enthält) durch, das für die Behandlung psychosomatischer Angstmanifestationen angezeigt ist.

Angesichts der zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Gesamtdaten wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis unter der Bedingung als positiv erachtet, dass die Informationen zu den Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Etifoxin aktualisiert und durch Aktualisierungen der Produktinformation (PI) und die Veröffentlichung einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) weiter bekräftigt werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde außerdem aufgefordert, die folgenden zusätzlichen Studien durchzuführen:

- Eine Studie im Vergleich zu einem Placebo und Lorazepam bei der Indikation „Anpassungsstörungen mit Angst“ gemäß DSM-IV-Kriterien.
- Eine Studie zur Abhängigkeit im Vergleich zu Benzodiazepinen.
- Zwei Untersuchungen zu Signalen einer Arzneimittelwechselwirkung mit Antikoagulanzen bzw. oralen Kontrazeptiva.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte die oben genannten Studien durch. Im Jahr 2015 wurde infolge einer Analyse der Ergebnisse aus der In-vitro-Studie, bei der Wechselwirkungen zwischen Etifoxin und Antikoagulanzen (Warfarin und Fluindion) oder oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol und Norethisteron) untersucht wurden, keine Studie am Menschen gefordert.

Darüber hinaus bewertete die ANSM die Ergebnisse der Studie zur Abhängigkeit im Vergleich zu Benzodiazepinen und kam zu dem Schluss, dass die Ergebnisse auf ein anscheinend geringeres Entzugsrisiko im Zusammenhang mit einer Etifoxin-Behandlung als bei Lorazepam hindeuten. Die Studie gestattete jedoch keine Schlussfolgerung in Bezug auf das Entzugsrisiko im Falle einer Anwendung von Etifoxin über mehr als 28 Tage.

Im Jahr 2018 legte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen der ANSM die Ergebnisse einer neuen Studie zum Vergleich mit einem Placebo und Lorazepam bei der Indikation „Anpassungsstörungen mit Angst“ (AMETIS-Studie) vor. Im Rahmen der AMETIS-Studie wurde die Wirksamkeit von Etifoxin im Vergleich zu einem Placebo als Monotherapie bei der Behandlung von Anpassungsstörungen mit Angst untersucht.

Die ANSM war der Auffassung, dass die Ergebnisse der AMETIS-Studie Zweifel am Nutzen-Risiko-Verhältnis von Etifoxin aufkommen ließen, und veranlasste eine Neubewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Etifoxin.

Am 27. Mai 2021 leitete Frankreich eine Befassung gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein und ersuchte den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), die Auswirkungen der oben genannten Bedenken zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Stresam (Etifoxin) zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung

Die Ergebnisse von Studien im Vorfeld des Inverkehrbringens zeigten, dass Etifoxin bei der Behandlung verschiedener Arten von Angstzuständen den Vergleichspräparaten oder dem Placebo ähnlich oder überlegen zu sein scheint. Diese Studien waren zwar randomisiert und doppelblind, doch handelte es sich dabei um kleine und monozentrische Studien, die in den 1970er Jahren durchgeführt wurden und verschiedene methodische Beschränkungen aufwiesen, wie z. B. das Fehlen eines Placeboarms bei drei

Studien, keine für Angstzustände validierten Skalen (mit Ausnahme einer Studie) und Heterogenität der eingeschlossenen Population.

Bei sämtlichen nach dem Inverkehrbringen durchgeführten Studien sank der HAM-A-Score in der Etifoxin-Gruppe zwischen Beginn und Ende der Studie merklich. Es gibt jedoch einige Unsicherheiten bezüglich der absoluten Wirkung von Etifoxin, da die STRETI-, ETILOR- und ETIZAL-Studien ohne Placeboarm bei Patienten mit schwererer Anpassungsstörung mit Angst bei Einschluss, mit einer niedrigeren Etifoxindosis (ETILOR, ETIZAL) und mit einer geringeren Teilnehmerzahl als bei der AMETIS-Studie durchgeführt wurden.

Bei der AMETIS-Studie war die Abnahme des HAM-A-Scores in der Etifoxin-Gruppe am Ende des 4-wöchigen Behandlungszeitraums deutlich. Dieses Ergebnis war mit dem vergleichbar, das bei der ETILOR-Studie (von 25,2 auf 11,4) bei Patienten mit der gleichen Erkrankung beobachtet wurde. Es wurde jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf die primäre und sekundäre Wirksamkeit zwischen Etifoxin und einem Placebo in der Population von Patienten mit Anpassungsstörungen mit Angst nachgewiesen. Darüber hinaus wurde keine statistische Überlegenheit der Lorazepam-Gruppe (Vergleichspräparat) im Vergleich zur Placebogruppe erreicht. Zudem war der bei der AMETIS-Studie gezeigte Placeboeffekt gemäß den in der Literatur veröffentlichten Daten größer als erwartet, wodurch die Fähigkeit der Studie zum Nachweis der „absoluten“ Wirksamkeit von Etifoxin fraglich ist.

Im Vergleich zu Benzodiazepinen deuten die Ergebnisse klinischer Studien insgesamt darauf hin, dass es eine Woche nach Absetzen der Behandlung (Tag 35) mit Etifoxin nicht zu einem Wiederauftreten von Angstzuständen zu kommen scheint. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da sie lediglich an Tag 35 und danach nicht erneut erhoben wurden.

Es wurde eine kumulative Überprüfung des Sicherheitsprofils von Etifoxin durchgeführt. Diese Überprüfung stützte sich auf klinische Studien, Beobachtungen nach dem Inverkehrbringen und die Literatur. Das Sicherheitsprofil von Etifoxin umfasst seltene, aber potenziell schwerwiegende dermatologische und hepatische Nebenwirkungen. Diese können jedoch durch Warnhinweise in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angemessen gehandhabt werden.

Der CHMP war der Auffassung, dass Etifoxin aufgrund des bekannten Risikos sehr seltener, aber schwerwiegender dermatologischer und hepatischer Reaktionen bei Patienten kontraindiziert sein sollte, bei denen während einer vorherigen Behandlung mit Etifoxin schwere Fälle von Hepatitis oder zytolytischer Hepatitis und schwere dermatologische Reaktionen, einschließlich DRESS-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und generalisierter exfoliativer Dermatitis, aufgetreten waren, und dass Abschnitt 4.3 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sowie die Packungsbeilage geändert werden sollten.

Der CHMP war außerdem der Auffassung, dass die überprüften Sicherheitsdaten im Allgemeinen mit dem bekannten Profil von Etifoxin übereinstimmten. Der CHMP war jedoch der Ansicht, dass die Abschnitte 4.4 und 4.8 zur Ergänzung der bereits vorliegenden Informationen geändert werden sollten, um Patienten und verschreibende Ärzte näher über das Auftreten schwerwiegender dermatologischer Reaktionen, schwerwiegender hepatischer Reaktionen, lymphozytärer Kolitis und Metrorrhagie und deren Behandlung im klinischen Umfeld zu informieren. Es wurden entsprechende Änderungen an der Packungsbeilage empfohlen.

Der CHMP war der Ansicht, dass die AMETIS-Studie einige Beschränkungen aufwies, die Bedenken hinsichtlich der Aussagekraft der Studienergebnisse aufkommen ließen. Die Studie zeigte keine Überlegenheit von Etifoxin gegenüber einem Placebo, jedoch deutet das Fehlen eines Unterschieds zwischen der Placebogruppe und der Lorazepam-Gruppe, die bei der Studie als positive Referenz verwendet wurde, darauf hin, dass es dieser Studie an Nachweisempfindlichkeit fehlte. Daher werden

die Ergebnisse nicht als belastbar genug angesehen, um eine fehlende Wirksamkeit von Etifoxin nachzuweisen.

Nach Auswertung der gesamten Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass es keine neuen Belege gab, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Etifoxin widerlegen. Der CHMP war jedoch weiterhin der Auffassung, dass aufgrund dessen, dass die AMETIS-Studie keine Überlegenheit von Etifoxin gegenüber einem Placebo nachweisen konnte, trotz der Beschränkungen dieser Studie ausreichende Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit von Etifoxin bestehen, um zu rechtfertigen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dazu aufgefordert wird, weitere Nachweise für die Wirkung von Etifoxin im Rahmen einer Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung (PAES) einzuholen. Zudem stellte der CHMP die Beschränkungen der (oben erörterten) Studien nach der Zulassung fest.

Daher sollte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eine gut konzipierte, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie mit geeigneter Teststärke zur Beurteilung der Wirksamkeit von Etifoxin unter Verwendung validierter Skalen zur Messung von Angstmanifestationen durchführen und deren Ergebnisse vorlegen.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Etifoxin vorbehaltlich der Bedingung für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen und der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformation weiterhin positiv ist.

Begründung für das Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG für Etifoxin zur Anwendung bei der Behandlung psychosomatischer Angstmanifestationen.
- Der CHMP prüfte die Gesamtheit der Daten, die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Etifoxin zur Beantwortung der Fragen des CHMP vorgelegt wurden, einschließlich des klinischen Studienberichts zur AMETIS-Studie.
- Der CHMP war der Ansicht, dass die AMETIS-Studie einige Beschränkungen aufwies, die Bedenken hinsichtlich der Aussagekraft der Studienergebnisse aufkommen ließen. Die Studie zeigte keine Überlegenheit von Etifoxin gegenüber einem Placebo, jedoch deutet das Fehlen eines Unterschieds zwischen der Placebogruppe und der Lorazepam-Gruppe, die bei der Studie als positive Referenz verwendet wurde, darauf hin, dass es dieser Studie an Nachweisempfindlichkeit fehlte. Daher wurden die Ergebnisse nicht als hinreichend belastbar erachtet, um nachzuweisen, dass Etifoxin bei der zugelassenen Indikation nicht wirksam war.
- Der CHMP war ferner der Auffassung, dass aufgrund dessen, dass die AMETIS-Studie keine Überlegenheit von Etifoxin gegenüber einem Placebo nachweisen konnte, eine neue Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung durchgeführt werden sollte.
- Der CHMP war der Auffassung, dass Etifoxin aufgrund des bekannten Risikos sehr seltener, aber schwerwiegender dermatologischer und hepatischer Reaktionen bei Patienten kontraindiziert sein sollte, bei denen während einer vorherigen Behandlung mit Etifoxin schwere Fälle von Hepatitis oder zytolytischer Hepatitis und schwere dermatologische Reaktionen, einschließlich DRESS-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und generalisierter exfoliativer Dermatitis, aufgetreten waren, und dass Abschnitt 4.3 geändert werden sollte.

- Abschließend war der CHMP der Auffassung, dass die überprüften Sicherheitsdaten im Allgemeinen mit dem bekannten Profil von Etifoxin übereinstimmten. Der CHMP war jedoch der Ansicht, dass die Abschnitte 4.4 und 4.8 zur Ergänzung der bereits vorliegenden Informationen geändert werden sollten, um Patienten und verschreibende Ärzte näher über das Auftreten schwerwiegender dermatologischer Reaktionen, schwerwiegender hepatischer Reaktionen, lymphozytärer Kolitis und Metrorrhagie und deren Behandlung im klinischen Umfeld zu informieren.

Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Etifoxin vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der oben beschriebenen Bedingungen weiterhin als positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Etifoxin.