

**Παράρτημα ΙΙ**  
**Επιστημονικά πορίσματα**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Το 2012, η αρμόδια εθνική αρχή της Γαλλίας (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) προέβη σε επανεξέταση της σχέσης οφέλους-κινδύνου (B-R) του φαρμακευτικού προϊόντος Stremam (που περιέχει τη δραστική ουσία ετιφοξίνη), το οποίο ενδείκνυται για τη θεραπεία των ψυχοσωματικών εκδηλώσεων του άγχους.

Λαμβάνοντας υπόψη τα συνολικά δεδομένα που ήταν διαθέσιμα εκείνη την περίοδο, η σχέση οφέλους-κινδύνου κρίθηκε θετική υπό την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που συνδέονται με τη χρήση της ετιφοξίνης θα επικαιροποιούνταν και θα ενισχύονταν περαιτέρω με τις επικαιροποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος και με την κυκλοφορία της άμεσης επικοινωνίας με τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC). Ζητήθηκε επίσης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) να διενεργήσει τις ακόλουθες πρόσθετες μελέτες:

- Μια μελέτη έναντι του εικονικού φαρμάκου και της λοραζεπάμης για την ένδειξη «διαταραχές προσαρμογής με άγχος» σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-IV.
- Μια μελέτη της εξάρτησης έναντι των βενζοδιαζεπινών.
- Διερεύνηση των σημάτων αλληλεπίδρασης φαρμάκων με αντιπηκτικά και άλλα αντισυλληπτικά χορηγούμενα από το στόμα.

Ο ΚΑΚ διενήργησε τις προαναφερθείσες μελέτες. Το 2015, από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της *in vitro* μελέτης για την εξέταση των αλληλεπιδράσεων μεταξύ ετιφοξίνης και αντιπηκτικών (βαρφαρίνη και fluindione) ή από του στόματος αντισυλληπτικών (αιθινυλοιστραδιόλη και νορεθιστερόνη) δεν προέκυψαν αιτήματα για μελέτη σε ανθρώπους.

Επιπλέον, η ANSM αξιολόγησε τα αποτελέσματα της μελέτης για την εξάρτηση έναντι των βενζοδιαζεπινών και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα εν λόγω αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος απόσυρσης που σχετίζεται με τη θεραπεία με ετιφοξίνη φαίνεται να είναι χαμηλότερος από ό,τι για τη λοραζεπάμη. Ωστόσο, η μελέτη δεν επέτρεψε την εξαγωγή συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο απόσυρσης σε περίπτωση χρήσης της ετιφοξίνης για περισσότερο από 28 ημέρες.

Το 2018, ο ΚΑΚ υπέβαλε στην ANSM τα αποτελέσματα μιας νέας μελέτης έναντι του εικονικού φαρμάκου και της λοραζεπάμης για την ένδειξη «διαταραχές προσαρμογής με άγχος» (μελέτη AMETIS). Στη μελέτη AMETIS αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της ετιφοξίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία διαταραχών προσαρμογής με άγχος.

Η ANSM έκρινε ότι τα αποτελέσματα της μελέτης AMETIS αμφισβήτησαν την ισορροπία B-R της ετιφοξίνης και ξεκίνησε την επαναξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της ετιφοξίνης.

Στις 27 Μαΐου 2021, η Γαλλία κίνησε διαδικασία παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) να αξιολογήσει την επίπτωση των ανωτέρω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Stremam (ετιφοξίνη) και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

## **Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης**

Τα αποτελέσματα των μελετών που πραγματοποιήθηκαν πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά κατέδειξαν ότι η ετιφοξίνη εμφανίζεται να έχει παρόμοια ή ανώτερη δράση από τα φάρμακα σύγκρισης ή το εικονικό φάρμακο για τη θεραπεία διαφόρων τύπων άγχους. Ωστόσο, αν και τυχαίοποιημένες και διπλά τυφλές, οι μελέτες αυτές ήταν μικρές και μονοκεντρικές μελέτες που διενεργήθηκαν τη δεκαετία του 1970 και έχουν αρκετούς μεθοδολογικούς περιορισμούς, όπως έλλειψη ενός σκέλους εικονικού φαρμάκου σε τρεις μελέτες, μη επιβεβαιωμένες κλίμακες άγχους (εκτός από μία μελέτη) και ετερογένεια του πληθυσμού που συμπεριλήφθηκε.

Σε όλες τις μελέτες που διενεργήθηκαν μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, η βαθμολογία HAM-A στην ομάδα της ετιφοξίνης μειώθηκε σημαντικά μεταξύ της αρχής και του τέλους της μελέτης. Υπάρχουν, ωστόσο, ορισμένες αβεβαιότητες όσον αφορά την απόλυτη επίδραση της ετιφοξίνης, επειδή οι μελέτες STRETI, ETILOR και ETIDAL διεξήχθησαν χωρίς σκέλος εικονικού φαρμάκου, σε ασθενείς με σοβαρότερη ADWA κατά την ένταξη, με χαμηλότερη δόση ετιφοξίνης (ETILOR, ETIZAL), καθώς και με μικρότερο αριθμό συμμετεχόντων σε σχέση με τη μελέτη AMETIS.

Στη μελέτη AMETIS μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, η μείωση στη βαθμολογία HAM-A στην ομάδα της ετιφοξίνης σημειώθηκε στο τέλος της περιόδου θεραπείας των 4 εβδομάδων. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε στη μελέτη ETILOR (από 25,2 έως 11,4) η οποία διενεργήθηκε σε ασθενείς με την ίδια πάθηση. Ωστόσο, δεν καταδείχθηκε μια στατιστικά σημαντική διαφορά σε όρους πρωτογενούς και δευτερογενούς αποτελεσματικότητας μεταξύ της ετιφοξίνης και του εικονικού φαρμάκου στον πληθυσμό των ασθενών με διαταραχή προσαρμογής με άγχος. Επιπλέον, δεν είχε επιτευχθεί στατιστική ανωτερότητα της ομάδας της λοραζεπάμης (φάρμακο σύγκρισης) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η επίδραση του εικονικού φαρμάκου που καταδείχθηκε στη μελέτη AMETIS ήταν μεγαλύτερη από την αναμενόμενη βάσει των δεδομένων που δημοσιεύθηκαν στη βιβλιογραφία. Το ερώτημα αυτό αφορούσε την ικανότητα της μελέτης να καταδείξει την «απόλυτη» αποτελεσματικότητα της ετιφοξίνης.

Σε σύγκριση με τις βενζοδιαζεπίνες, συνολικά, τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών υποδεικνύουν ότι μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της θεραπείας (Ημέρα 35) με ετιφοξίνη δεν φαίνεται επανεμφάνιση του άγχους. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή, καθώς αυτό αξιολογήθηκε μόνο την Ημέρα 35 και όχι σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία.

Διενεργήθηκε σωρευτική επανεξέταση της εικόνας ασφάλειας της ετιφοξίνης. Η επανεξέταση αυτή περιλάμβανε μελέτες από κλινικές δοκιμές, μετά την κυκλοφορία στην αγορά και από τη βιβλιογραφία. Η εικόνα ασφάλειας της ετιφοξίνης περιλαμβάνει σπάνιες αλλά δυνητικά σοβαρές δερματολογικές και ηπατικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, η διαχείρισή τους μπορεί να γίνεται με κατάλληλες προειδοποιήσεις στην ΠΧΠ.

Η CHMP έκρινε ότι, λόγω του γνωστού κινδύνου εμφάνισης πολύ σπάνιων αλλά σοβαρών δερματολογικών και ηπατικών αντιδράσεων, η ετιφοξίνη θα πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρά περιστατικά ηπατίτιδας ή κυτταρολυτικής ηπατίτιδας και σε ασθενείς με σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου DRESS, του συνδρόμου Stevens Johnson και της γενικευμένης απολεπιστικής δερματίτιδας, κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με ετιφοξίνη, και ότι η παράγραφος 4.3 της ΠΧΠ καθώς και το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να τροποποιηθούν.

Η CHMP έκρινε επίσης ότι τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια που εξετάστηκαν ήταν εν γένει σύμφωνα με τη γνωστή εικόνα της ετιφοξίνης. Ωστόσο, προκειμένου να συμπληρωθούν οι πληροφορίες που είναι ήδη διαθέσιμες, η CHMP έκρινε ότι οι παράγραφοι 4.4 και 4.8 θα πρέπει να τροποποιηθούν προκειμένου να παράσχουν περαιτέρω πληροφορίες για τους ασθενείς και τους συνταγογραφούντες σχετικά με την εμφάνιση σοβαρών δερματολογικών αντιδράσεων, σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων, λεμφοκυτταρικής κολίτιδας και μητρορραγίας, καθώς και σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισής τους στο κλινικό περιβάλλον. Αντίστοιχα, προτάθηκαν τροποποιήσεις του φύλλου οδηγιών χρήσης.

Η CHMP έκρινε ότι η μελέτη AMETIS παρουσίασε ορισμένους περιορισμούς που εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της δοκιμής. Η μελέτη δεν κατέδειξε την υπεροχή της ετιφοξίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, η απουσία οποιασδήποτε διαφοράς μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και της ομάδας της λοραζεπάμης, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως θετική αναφορά στη μελέτη, υποδηλώνει ότι η συγκεκριμένη δοκιμή δεν είχε ευαισθησία στη δοκιμασία. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα δεν θεωρούνται αρκετά αξιόπιστα ώστε να τεκμηριωθεί η έλλειψη αποτελεσματικότητας της ετιφοξίνης.

Η CHMP, αφού αξιολόγησε το σύνολο των δεδομένων, έκρινε ότι δεν υπήρχαν διαθέσιμα νέα στοιχεία που να υποστηρίζουν την ανατροπή της σχέσης οφέλους-κινδύνου της ετιφοξίνης. Ωστόσο, η CHMP έκρινε επίσης ότι η αποτυχία της μελέτης AMETIS να καταδείξει την ανωτερότητα της ετιφοξίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ήγειρε, παρά τους περιορισμούς της εν λόγω μελέτης, επαρκείς ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα της ετιφοξίνης, οι οποίες δικαιολογούν το αίτημα προς τον ΚΑΚ για τη συγκέντρωση περαιτέρω στοιχείων σχετικά με την επίδραση της ετιφοξίνης ως μετεγκριτικής μελέτης αποτελεσματικότητας (PAES). Επίσης, η CHMP έλαβε υπόψη τους περιορισμούς των μελετών μετά την έγκριση (όπως αναφέρθηκαν παραπάνω).

Ως εκ τούτου, ο ΚΑΚ θα πρέπει να διεξαγάγει και να υποβάλει τα αποτελέσματα μιας καλά σχεδιασμένης και με επαρκή ισχύ τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής με εικονικό φάρμακο για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ετιφοξίνης, με τη χρήση επικυρωμένων κλιμάκων για τη μέτρηση των εκδηλώσεων του άγχους.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της ετιφοξίνης είναι θετική, υπό τον όρο της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και της πραγματοποίησης αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος, όπως περιγράφεται παραπάνω.

### **Λόγοι για τη διατύπωση γνώμης από τη CHMP**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK για την ουσία ετιφοξίνη για χρήση στη θεραπεία των ψυχοσωματικών εκδηλώσεων του άγχους.
- Η CHMP έλαβε υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας της ετιφοξίνης ως απάντηση στις ερωτήσεις της CHMP, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης κλινικής μελέτης για τη μελέτη AMETIS.
- Η CHMP έκρινε ότι η μελέτη AMETIS παρουσίασε ορισμένους περιορισμούς που εγείρουν ανησυχίες σχετικά με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της δοκιμής. Η μελέτη δεν κατέδειξε την υπεροχή της ετιφοξίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου. Ωστόσο, η απουσία οποιασδήποτε διαφοράς μεταξύ της ομάδας του εικονικού φαρμάκου και της ομάδας της λοραζεπάμης, η οποία χρησιμοποιήθηκε ως θετική αναφορά στη μελέτη, υποδηλώνει ότι η συγκεκριμένη δοκιμή δεν είχε ευαισθησία στη δοκιμασία. Ως εκ τούτου, τα αποτελέσματα δεν κρίθηκαν επαρκώς αξιόπιστα ώστε να καταδειχθεί ότι η ετιφοξίνη δεν ήταν αποτελεσματική στην εγκεκριμένη ένδειξη.
- Η CHMP έκρινε επίσης ότι, δεδομένης της αποτυχίας της μελέτης AMETIS να καταδείξει την ανωτερότητα της ετιφοξίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου, θα πρέπει να διεξαχθεί μια νέα μελέτη για την αποτελεσματικότητα μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
- Η CHMP έκρινε ότι, λόγω του γνωστού κινδύνου εμφάνισης πολύ σπάνιων αλλά σοβαρών δερματολογικών και ηπατικών αντιδράσεων, η ετιφοξίνη θα πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρά περιστατικά ηπατίτιδας ή κυτταρολυτικής ηπατίτιδας και σε ασθενείς με σοβαρές δερματολογικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του συνδρόμου DRESS, του συνδρόμου Stevens Johnson και της γενικευμένης απολεπιστικής δερματίτιδας, κατά τη διάρκεια προηγούμενης θεραπείας με ετιφοξίνη, και ότι η παράγραφος 4.3 θα πρέπει να τροποποιηθεί.
- Τέλος, η CHMP έκρινε ότι τα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια που εξετάστηκαν ήταν γενικά σύμφωνα με τη γνωστή εικόνα της ετιφοξίνης. Ωστόσο, προκειμένου να συμπληρωθούν οι πληροφορίες που είναι ήδη διαθέσιμες, η CHMP έκρινε ότι οι παράγραφοι 4.4 και 4.8 θα πρέπει

να τροποποιηθούν προκειμένου να παράσχουν περαιτέρω πληροφορίες για τους ασθενείς και τους συνταγογραφούντες σχετικά με την εμφάνιση σοβαρών δερματολογικών αντιδράσεων, σοβαρών ηπατικών αντιδράσεων, λεμφοκυτταρικής κολίτιδας και μητρορραγίας, καθώς και σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισής τους στο κλινικό περιβάλλον.

### **Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Κατά συνέπεια, η CHMP κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου της ετιφοξίνης παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και των όρων που περιγράφονται παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP συνιστά την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας της ετιφοξίνης.