

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Prantsusmaa pädev asutus (L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) vaatas 2012. aastal läbi ärevuse psühhosomaatiliste ilmingute raviks näidustatud ravimi Stresam (mis sisaldab toimeainena etifoksiini) kasulikkuse ja riski tasakaalu.

Sel ajal kättesaadavate üldiste andmete põhjal peeti kasulikkuse ja riski tasakaalu positiivseks tingimusel, et etifoksiini kasutamisega seotud riske käsitlevat teavet ajakohastatakse ja tugevdatakse veelgi ravimiteabe ajakohastamise ja tervishoiutöötajate teatise levitamisega. Müügiloa hoidjalt nõuti ka järgmiste lisauuringute tegemist:

- Uuringus võrreldi platseebot ja lorasepaami näidustuse „ärevushäirete korrigeerimine“ korral vastavalt DSM-IV kriteeriumidele.
- Sõltuvuse uuring võrreldes bensodiasepiinidega.
- Ravimite koostoime signaalide uuring antikoagulantide ja suukaudsete rasestumisvastaste vahenditega.

Müügiloa hoidja viis läbi eespool nimetatud uuringud. 2015. aastal etifoksiini ja antikoagulantide (varfariin ja fluindioon) või suukaudsete rasestumisvastaste vahendite (etinüülöstradiool ja noretisteroon) koostoimeid uurinud *in vitro* uuringu tulemuste analüüs ei viinud taotluseni uuringu läbiviimiseks inimestel.

Lisaks hindas ettevõtte ANSM sõltuvuse uuringu tulemusi võrreldes bensodiasepiinidega ja järeldas, et nimetatud tulemused viitavad sellele, et etifoksiinravi võõrutusrisk näib olevat väiksem kui lorasepaamil. Uuring ei võimaldanud siiski teha järeldusi võõrutusriski kohta etifoksiini kasutamisel kauem kui 28 päeva.

2018. aastal esitas müügiloa hoidja ettevõttele ANSM uue uuringu tulemused, milles võrdles platseebot ja lorasepaami näidustusel „ärevushäirete korrigeerimine“ (uuring AMETIS). Uuringus AMETIS hinnati etifoksiini efektiivsust monoterapiana ärevushäirete ravis võrreldes platseeboga.

Ettevõtte ANSM leidis, et uuringu AMETIS tulemused seavad kahtluse alla etifoksiini kasulikkuse ja riski tasakaalu ning algatas etifoksiini kasulikkuse ja riski tasakaalu ümberhindamise.

Sel põhjusel algatas Prantsusmaa 27. mail 2021 direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja palus inimravimite komiteel hinnata eespool nimetatud küsimuste mõju Stresami (etifoksiin) kasulikkuse ja riski tasakaalule ning soovitada, kas asjakohased müügiloa tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Turustamiseelsete uuringute tulemused näitasid, et etifoksiin näib eri tüüpi ärevuse ravis olevat sarnane või parem kui võrdlusravimid või platseebo. Olgugi et randomiseeritud ja topeltpimedad, olid 1970. aastatel tehtud uuringud väikesed ja monotsentrilised ja neil oli mitmeid metodoloogilisi piiranguid, näiteks platseeborühma puudumine kolmes uuringus, ärevuse suhtes valideeritud skaalade puudumine (v.a üks uuring) ja kaasatud populatsiooni heterogeensus.

Kõikides turustamisjärgsetes uuringutes vähenes etifoksiini rühmas HAM-A skoor märkimisväärselt uuringu alguses ja lõpus. Samas esineb teatud määramatusi seoses etifoksiini absoluutse toimega, sest uuringutes STRETI, ETILOR ja ETIZAL ei osalenud platseeborühma, uuringusse kaasamisel oli patsientidel raskem ADWA, väiksem etifoksiini annus (ETILOR, ETIZAL) ja uuringutes oli vähem osalejaid kui uuringus AMETIS.

Uuringus AMETIS täheldati pärast 4-nädalast ravi HAM-A skoori vähenemist etifoksiini rühmas 4-nädalase raviperioodi lõpus. See tulemus oli võrreldav sama seisundiga patsientidel tehtud uuringus ETILOR täheldatuga (25,2...11,4). Samas ei täheldatud etifoksiini ja platseebo esmase ja teisese

efektiivsuse statistiliselt olulist erinevust ärevusega kohanemise häirega patsientide populatsioonis. Lisaks ei saavutatud lorasepaami (aktiivse võrdlusravimi) rühma statistilist paremust võrreldes platseeborühmaga. Lisaks oli uuringus AMETIS näidatud platseebo toime oodatust suurem, tuginedes kirjanduses avaldatud andmetele, mis seab kahtluse alla uuringu võime tõendada etifoksiini absoluutset efektiivsust.

Üldiselt näitavad kliiniliste uuringute tulemused võrreldes bensodiasepiinidega, et nädal pärast etifoksiiniga ravi lõpetamist (35. päev) ei ilmne ärevuse taastumist. Nende tulemuste tõlgendamisel tuleb siiski olla ettevaatlik, sest seda hinnati ainult 35. päeval ja mitte hiljem.

Tehti etifoksiini ohutusprofiili kumulatiivne läbivaatus. Läbivaatus hõlmas kliinilistest uuringutest, turustamisjärgsetest tingimustest ja kirjandusest pärinevaid uuringutulemusi. Etifoksiini ohutusprofiil hõlmab harvaesinevaid, kuid potentsiaalselt raskeid dermatoloogilisi ja maksaga seotud kõrvaltoimeid. Neid saab siiski asjakohaselt hallata hoiatuste lisamisega ravimi omaduste kokkuvõttesse.

Inimravimite komitee leidis, et teadaoleva riski tõttu väga harva esinevate, kuid raskete dermatoloogiliste ja maksareaktsioonide korral peab etifoksiin olema vastunäidustatud raske hepatiidi või tsütolüütilise hepatiidi korral ja raske nahareaktsioon, sh DRESS-sündroom, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja generaliseerunud ekfoliatiivne dermatiit, varasema ravi ajal etifoksiiniga ning ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.3 ja pakendi infolehte tuleb muuta.

Inimravimite komitee leidis ka, et läbivaadatud ohutusandmed olid üldiselt kooskõlas etifoksiini teadaoleva profiiliga. Juba olemasoleva teabe täiendamiseks oli inimravimite komitee siiski arvamusel, et lõigud 4.4 ja 4.8 tuleb muuta, et anda patsientidele ja ravimi määrajatele lisateavet raskete dermatoloogiliste reaktsioonide, raskete maksareaktsioonide, lümfotsütaarse koliidi ja metrorraagia esinemise ning nende haldamise kohta kliinilises keskkonnas. Seetõttu soovitati muuta pakendi infolehte.

Inimravimite komitee leidis, et uuringul AMETIS oli mõni piirang, mis seadis kahtluse alla uuringu tulemuste kehtivuse. Uuring ei näidanud etifoksiini paremust võrreldes platseeboga, kuid erinevuse puudumine platseebo- ja lorasepaamirühma vahel, mida kasutati positiivse võrdlusena uuringus, viitab sellele, et selles uuringus puudus analüüsi tundlikkus. Seega ei saa tulemusi pidada piisavalt tugevaks, et tõestada etifoksiini efektiivsuse puudumist.

Olles hinnanud kõiki andmeid, leidis inimravimite komitee, et puuduvad uued tõendid, mis toetaksid etifoksiini kasulikkuse ja riski tasakaalu muutmist. Inimravimite komitee leidis siiski, et uuringu AMETIS suutmatust tõendada etifoksiini paremust võrreldes platseeboga tekitas hoolimata nimetatud uuringu piirangutest piisavalt probleeme etifoksiini efektiivsusega, et põhjendada müügiloa hoidjalt täiendavate tõendite nõudmist etifoksiini toime kohta müügiloa saamise järgse efektiivsusuuringuna. Samuti märkis inimravimite komitee, et müügiloa andmise järgsed uuringud on piirangutega (vt eespool).

Seetõttu peab müügiloa hoidja tegema hästi kavandatud ülesehitusega ja piisava võimsusega randomiseeritud platseebokontrolliga kliinilise uuringu etifoksiini efektiivsuse hindamiseks ja esitama selle tulemused, kasutades ärevuse ilmingute mõõtmiseks valideeritud skaalasisid.

Ülaltoodud arvesse võttes järeldas inimravimite komitee, et etifoksiini kasulikkuse ja riski tasakaal on soodne eeldusel, et müügiloale kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimus ja muudetakse ravimiteavet.

Inimravimite komitee arvamuse alused

Arvestades, et

- Inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust etifoksiini kasutamiseks psühhosomaatiliste ärevusnähtude ravis.
- Inimravimite komitee vaatas läbi kõik andmed, mille etifoksiini müügiloa hoidja esitas vastuseks inimravimite komitee küsimustele, sh uuringu AMETIS kliinilise uuringu aruande.
- Inimravimite komitee leidis, et uuringul AMETIS oli mõni piirang, mis seadis kahtluse alla uuringu tulemuste kehtivuse. Uuring ei näidanud etifoksiini paremust võrreldes platseeboga, kuid erinevuse puudumine platseebo- ja lorasepaamirühma vahel, mida kasutati positiivse võrdlusena uuringus, viitab sellele, et selles uuringus puudus analüüsi tundlikkus. Seega ei peetud tulemusi piisavalt usaldusväärseteks, et tõestada etifoksiini efektiivsust heakskiidetud näidustuse korral.
- Lisaks leidis inimravimite komitee, et arvestades seda, et uuring AMETIS ei näidanud etifoksiini paremust võrreldes platseeboga, tuleb läbi viia uus müügiloa saamise järgne efektiivsuse uuring.
- Inimravimite komitee leidis, et teadaoleva riski tõttu väga harvaesinevate, kuid raskete dermatoloogiliste ja maksareaktsioonide korral peab etifoksiin olema vastunäidustatud patsientidele, kellel on olnud raske hepatiit või tsütolüütiline hepatiit, rasked nahareaktsioonid, sh DRESS-sündroom, Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja generaliseerunud eksfoliatiivne dermatiit varasema ravi ajal etifoksiiniga ja lõiku 4.3 tuleb muuta.
- Lõpuks leidis inimravimite komitee, et läbivaadatud ohutusandmed olid üldiselt kooskõlas etifoksiini teadaoleva profiiliga. Juba olemasoleva teabe täiendamiseks oli inimravimite komitee siiski arvamisel, et lõigud 4.4 ja 4.8 tuleb muuta, et anda patsientidele ja ravimi määrajatele lisateavet raskete dermatoloogiliste reaktsioonide, raskete maksareaktsioonide, lümfotsütaarse koliidi ja metrorraagia esinemise ning nende haldamise kohta kliinilises keskkonnas.

Inimravimite komitee arvamus

Selle tulemusel on inimravimite komitee arvamisel, et etifoksiini kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse muudatused ja kehtestatakse eespool kirjeldatud tingimused.

Seetõttu soovib inimravimite komitee muuta etifoksiini müügiloa tingimusi.